

**MODELO ESTOCÁSTICO DEL CRECIMIENTO DE
CÉLULAS CANCERÍGENAS: EL CASO DEL CÁNCER
COLORRECTAL Y SU RESPUESTA A LA TERAPIA CON
ANTICUERPOS MONOCLONALES.**

EDWIN FERNANDO MUÑOZ CHIPATECUA

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS EMPRESARIALES
MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN OPERATIVA Y ESTADÍSTICA
BOGOTÁ, D.C.
2019

**MODELO ESTOCÁSTICO DEL CRECIMIENTO DE
CÉLULAS CANCERÍGENAS: EL CASO DEL CÁNCER
COLORRECTAL Y SU RESPUESTA A LA TERAPIA CON
ANTICUERPOS MONOCLONALES.**

EDWIN FERNANDO MUÑOZ CHIPATECUA

Tesis de maestría presentado como requisito para optar al título de
MAGISTER EN INVESTIGACIÓN OPERATIVA Y ESTADÍSTICA

DIRECTOR :
PhD. CÉSAR AUGUSTO PEÑUELA MENESES

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE CIENCIAS EMPRESARIALES
MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN OPERATIVA Y ESTADÍSTICA
BOGOTÁ, D.C.
2019

NOTA DE ACEPTACIÓN

JURADO

JURADO

RESUMEN ANALÍTICO ESTRUCTURADO

TIPO DE DOCUMENTO	Trabajo de Grado de Maestría
ACCESO AL DOCUMENTO	Universidad Tecnológica de Pereira
TITULO DEL DOCUMENTO	<i>MODELO ESTOCÁSTICO DEL CRECIMIENTO DE CÉLULAS CANCERÍGENAS: EL CASO DEL CÁNCER COLORRECTAL Y SU RESPUESTA A LA TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES.</i>
AUTOR	MUÑOZ CHIPATECUA, Edwin Fernando.
PUBLICACIÓN	Bogotá D.C., 2019.
PALABRAS CLAVE	Anticuerpo monoclonal, cáncer colorrectal, modelo estocástico, Proceso de Márkov.
DESCRIPCIÓN	<p>En la presente tesis de maestría se hace una caracterización de los elementos conceptuales que permiten comprender el origen y la evolución del cáncer colorrectal, la incidencia en la población, además de la relevancia de la enfermedad en la comunidad científica y la necesidad de realizar una descripción de la misma desde un enfoque matemático, particularmente desde una perspectiva estocástica. Por lo anterior, el autor realiza una revisión al modelo estocástico propuesto por [Castellanos et al., 2009], en donde se estudia la evolución de cualquier tipo de tumor bajo el tratamiento con quimioterapias; estableciendo un escenario en el que una pequeña porción del tumor ubicado específicamente en el colon y recto, y conformado por dos tipos de poblaciones: células cancerígenas y anticuerpos monoclonales, interactúen y a partir de una simulación sea posible establecer resultados respecto a la evolución del cáncer, contrastando sus resultados con el modelo determinista propuesto por L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014].</p>
FUENTES	<p>Las principales fuentes utilizadas en este trabajo son:</p> <ol style="list-style-type: none">1. American Cancer Society. (2017). <i>Colorectal cancer facts figures</i>. Estados Unidos. Recuperado en: https://www.cancer.org

2. De Pillis, L., Radunskaya, A., Savage, H. (2014). *Mathematical Model of Colorectal Cancer with Monoclonal Antibody Treatments*. British Journal of Medicine and Medical Research, 4(16), 3101-3131. Recuperado en www.sciencedirect.com
3. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. (2017). *Consenso basado en evidencia - Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con cáncer gástrico y cáncer de colon y recto en Colombia*. Recuperado en www.cuentadealtocosto.org
4. Ocaña, R. (2009). Modelos de Márkov aplicados a la investigación en Ciencias de la Salud. *Interciencia*, 34(3), 157 - 162. Recuperado en www.scielo.org.ve
5. Peña J., Ortiz, A. (2010). *Uso de modelos matemáticos para la descripción del crecimiento de tumores cancerosos*. Nova - Publicación Científica En Ciencias Biomédicas, 8(14), 140 - 147. Recuperado en www.google.com.co
6. Castellanos A., Arguelles, J and Corella, A. (2009). *Fluctuaciones aleatorias en la acción quimioterapéutica sobre tumores cancerosos*. *Revista Mexicana de Física*, 1(55), 38 - 50. Recuperado en www.google.com.co

CONTENIDOS

El presente documento se encuentra estructurado de la siguiente manera: en el primer capítulo (**Planteamiento del problema**) se hace una revisión bibliográfica sobre los modelos matemáticos establecidos alrededor del crecimiento de las células cancerígenas, con la intención de plantear la pregunta de investigación y los objetivos a cumplir. En el segundo capítulo (**Marco Teórico**), se hace referencia a los conceptos generales que definen el cáncer colorrectal, sus factores de riesgo, la aplicación de la terapia con anticuerpos monoclonales como tratamiento curativo, además se realiza una revisión de los modelos matemáticos establecidos ante la objetivo de describir el crecimiento de tumores, en particular colorrectales, tomando como referencia el modelo determinista propuesto por L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014], dado que en su formalismo involucra la aplicación

de terapias con anticuerpos monoclonales y cuyos resultados serán contrastados en el tercer capítulo, titulado como **(Modelo estocástico. El caso del Cáncer Colorrectal y su respuesta a la terapia con anticuerpos monoclonales)**. En dicho apartado se hace un estudio detallado al modelo estocástico propuesto en [Castellanos et al., 2009], tal que se propone un escenario en el que una pequeña porción del tumor ubicado específicamente en el colon y recto, y conformado por dos tipos de poblaciones: células cancerígenas y anticuerpos monoclonales, interactúen y a partir de una simulación sea posible establecer resultados respecto a la evolución del cáncer. Finalmente se presentan las conclusiones y los trabajos futuros que pueden surgir del presente documento.

METODOLOGÍA

Se hace uso de la ecuación de Fokker-Planck, un tipo de ecuación maestra, la cual es utilizada como un modelo para procesos Markovianos más generales y que está directamente relacionada con los conceptos de sistemas físicos, tomando como referencia el modelo estocástico propuesto por [Castellanos et al., 2009], que además relaciona la evolución de cualquier tipo de tumor bajo el tratamiento con quimioterapias, siendo el punto diferenciador con la presente tesis de maestría, dado que se establece un escenario en el que una pequeña porción del tumor ubicado específicamente en el colon y recto, conformado por dos tipos de poblaciones, células cancerígenas y anticuerpos monoclonales (estos últimos correspondientes a su aplicación como tratamiento terapéutico) interactúen y a partir de una simulación sea posible establecer resultados respecto a la evolución del cáncer. Finalmente, los resultados son contrastados con los obtenidos por L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014] en su estudio determinista del problema, bajo condiciones similares, evidenciando que la aplicación de un tratamiento con cierto anticuerpo monoclonal (que impide el aumento en la capacidad de invasión y metástasis de las células tumorales) en ambos modelos, disminuye considerablemente la cantidad de células cancerígenas a partir del

del día 10 a 15, en un periodo de cuatro semanas de aplicación, resultado que concuerda con estudios clínicos presentados en [Vincent Jr. De Vita and Rosenberg, 2000], [D Cunningham and Siena, 2004] y [Lenz, 2007].

CONCLUSIONES

1. Se implementó una caracterización del CCR a partir de dos enfoques: conceptual y matemático. A partir del primero se establecen las condiciones de formación del cáncer, sus factores de riesgo y tratamientos tales como la aplicación de mAb; desde el segundo enfoque se describe el cáncer a partir de modelos deterministas y estocásticos, de tal manera que se identifican las variables que permiten su descripción, como lo son: poblaciones celulares, medicamentos y/o tratamientos (en el caso del modelo determinista) y poblaciones, estados físicos (macroscópicos y microscópicos), tasa de transición por unidad de tiempo de los estados físicos (en el caso de los modelos estocásticos). De acuerdo a dichas tipificaciones fue posible implementar el modelo estocástico en el escenario propuesto en la presente tesis de maestría.

2. Se desarrolló una metodología que permite caracterizar el modelo estocástico para la evolución del cáncer propuesto por A. Castellanos-Moreno en [Castellanos et al., 2009], bajo el planteamiento de un escenario en el que las células cancerígenas se localizan en el colon y recto, que además se encuentran en interacción con anticuerpos monoclonales, una especie de tratamiento terapéutico. Se muestra que la aplicación de este método permite simular de manera apropiada, comparando con resultados clínicos establecidos, el comportamiento de dicha interacción, en condiciones iniciales determinadas por estudios clínicos y que son debidamente referenciados.

3. Se establece el Proceso de Márkov en la descripción del crecimiento de células cancerígenas ante la interacción con mAb, debido a su capacidad de describir la evolución temporal del tumor, hallando la ecuación maestra que satisface la probabilidad de encontrar los números de individuos de ambas poblaciones si se realiza un conteo de cada especie en cualquier instante t , caracterizando las poblaciones según nueve tasas de transición por unidad de tiempo. Además, la revisión de la conducta macroscópica de las densidades poblacionales, implica la consideración de parámetros tales como: acción de la terapia con mAb, reproducción de células cancerosas y de mAb, defunción natural de mAb, defunción de células cancerígenas debido a mAb y finalmente, defunción de mAb por debilitamiento.

4. La aplicación de la terapia con mAb Tipo 1 como tratamiento terapéutico del CCR, es aquella que disminuye considerablemente la cantidad de células cancerígenas en el periodo de tiempo de aplicación de cuatro semanas, resultado que concuerda con los obtenidos en estudios previos de [Mesia, 2014] [Carretero, 2005] [Castellanos et al., 2009] [Sánchez, 2012].

Resumen

Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer [Society, 2017], el Cáncer Colorrectal es el tercero con mayor cantidad de diagnósticos sobre la población de los Estados Unidos. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012, el cáncer fue la segunda causa de muerte en Colombia siendo los cánceres asociados con el hígado, colon y recto, y estómago los segundos más letales [Tiempo, 2018]. Finalmente, de acuerdo a la Liga Contra el Cáncer, es el cuarto cáncer más frecuente en Colombia, también la cuarta causa de mortalidad por cáncer en nuestro país [LCC, 2016]. Estadísticas que revelan la incidencia de la enfermedad en la población actual y que ponen de manifiesto la necesidad de las ciencias de la salud, apoyadas en modelos matemáticos, de comprender el crecimiento de las células cancerígenas y cómo ser contrarrestada bajo la aplicación de diversas terapias. Por tal razón, en la presente tesis de maestría se realiza una revisión al modelo estocástico propuesto por [Castellanos et al., 2009], donde se estudia la evolución de cualquier tipo de tumor bajo el tratamiento con quimioterapias, haciendo uso de la ecuación de Fokker-Planck, un tipo de ecuación maestra, utilizada como un modelo para procesos Markovianos más generales y que está directamente relacionada con los conceptos de sistemas físicos; con el propósito de establecer un escenario en el que una pequeña porción del tumor ubicado específicamente en el colon y recto, y conformado por dos tipos de poblaciones: células cancerígenas y anticuerpos monoclonales (estos últimos correspondientes a su aplicación como tratamiento terapéutico, y tipificados en tres grupos diferentes) interactúen y a partir de una simulación sea posible establecer resultados respecto a la evolución del cáncer.

Finalmente, los resultados son contrastados con los obtenidos por L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014] en su estudio determinista del problema, bajo condiciones similares, evidenciando que la aplicación de un tratamiento con cierto anticuerpo monoclonal (que impide el aumento en la capacidad de invasión y metástasis de las células tumorales) en ambos modelos, disminuye considerablemente la cantidad de células cancerígenas a partir del día 10 a 15, en un periodo de cuatro semanas de aplicación, resultado que concuerda con estudios clínicos presentados en [Vincent Jr. De Vita and Rosenberg, 2000], [D Cunningham and Siena, 2004] y [Lenz, 2007].

Abstract

According to the American Cancer Society [Society, 2017], Colorectal Cancer is the third most diagnosed population in the United States. For the World Health Organization (WHO), in 2012, cancer was the second cause of death in Colombia, with cancers associated with the liver, colon and rectum, and stomach being the second most deadly [Tiempo, 2018]. Finally, according to the League Against Cancer, it is the fourth most frequent cancer in Colombia, also the fourth cause of cancer mortality in our country [LCC, 2016]. Statistics that reveal the incidence of the disease in the current population and that highlight the need for health sciences, supported by mathematical models, to understand the growth of cancer cells and how to be counteracted by the application of various therapies. For this reason, in the present master's thesis a revision is made to the stochastic model proposed by [Castellanos et al., 2009], where the evolution of any type of tumor under chemotherapy treatment is studied, making use of the Fokker-Planck equation, a type of master equation, used as a model for more general Markovian processes and that is directly related to the concepts of physical systems; with the purpose of establishing a scenario in which a small portion of the tumor located specifically in the colon and rectum, and consisting of two types of populations: cancer cells and monoclonal antibodies (the latter corresponding to its application as a therapeutic treatment, and typified in three different groups) interact and from a simulation it is possible to establish results regarding the evolution of cancer. Finally, the results are contrasted with those obtained by L.G. From Pillis [Pillis et al., 2014] in his deterministic study of the problem, under similar conditions, evidencing that the application of a treatment with a certain monoclonal antibody (which prevents the increase in the capacity of invasion and metastasis of the tumor cells) in both models, the number of cancer cells decreases considerably from day 10 to 15, in a period of four weeks of application, a result that agrees with clinical studies presented in [Vincent Jr. De Vita and Rosenberg, 2000], [D Cunningham and Siena, 2004] and [Lenz, 2007].

Agradecimientos

En principio, deseo expresar mi agradecimiento al director de esta tesis de maestría, PhD. César Augusto Peñuela, por la dedicación y apoyo brindado, por el respeto a mis sugerencias y la confianza ofrecida en la realización de la misma. De igual manera, agradezco a mi familia, por su compañía, comprensión y apoyo incondicional, en especial a mis padres, Julio Muñoz Herrera y María De Muñoz Chipatecua, y mi hermano Julio Alexander Muñoz, mi principal motivo de inspiración y de superación. Agradezco a Sandra Mora, por sus consejos, palabras de aliento, dedicación, comprensión, amor y estar a mi lado en este camino, siendo partícipe de mis triunfos. A Sofía y Emmylio, pues su llegada a mi vida coincidió con la etapa de la maestría, acompañándome siempre en mis noches de estudio y preparación del documento. También agradezco a Luis Alejandro Barbosa, quien, con su ejemplo y forma de vivir la academia, me ha enseñado que la ciencia y en especial las matemáticas son un goce, que debemos compartir y nunca abandonar. Finalmente, quiero agradecer a todos aquellos que de una u otra manera estuvieron a mi lado en este proceso, brindándome su tiempo, consejos y conocimiento: Diego Villada, Oscar Beltrán, Lorena Novoa y Wilmer Alarcón.

A mi amada madre

Índice general

Introducción	I
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1. Antecedentes. Revisión de literatura.	1
1.2. Pregunta de investigación	12
1.3. Objetivos	13
2. MARCO TEÓRICO	1
2.1. El colon y el recto	1
2.2. El cáncer colorrectal	3
2.2.1. Factores de riesgo	5
2.2.2. Terapia con anticuerpos monoclonales	7
2.2.3. Estadísticas importantes	8
2.2.4. Formación y crecimiento del cáncer	10
2.3. Modelos matemáticos del crecimiento de células cancerígenas del colon y recto	11
2.3.1. Modelo determinista	11
2.3.2. El modelo determinista de L.G De Pillis y su respuesta a la te- rapia con anticuerpos monoclonales	12
2.4. Modelo estocástico	15
2.4.1. Variable estocástica	15
2.4.2. Procesos estocásticos	16
2.4.3. Proceso de Márkov	16
2.4.4. La ecuación maestra	18
2.4.5. La ecuación de Fokker-Planck	19

3. MODELO ESTOCÁSTICO. EL CASO DEL CÁNCER COLORRECTAL Y SU RESPUESTA A LA TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES	20
3.1. Caracterización del modelo	20
3.1.1. Obtención de la ecuación maestra	21
3.1.2. Estado Macroscópicos	22
3.2. El modelo	25
3.3. Conducta macroscópica	29
3.4. Resultados sobre el modelo	31
3.4.1. Respuesta a la pregunta de investigación	35
Conclusiones	36
Trabajos Futuros	38
Apéndice A. Solución del modelo. Script en R.	44
Apéndice B. Participación en eventos.	46

Índice de cuadros

1.	Siglas utilizadas en el cuerpo del documento.	III
1.1.	Antecedentes. Revisión de la literatura.	3
2.1.	Descripción de los estadios del CCR.	4
2.2.	Síndromes hereditarios del CCR.	7
2.3.	Caracterización mAb.	8
3.1.	Caracterización de las poblaciones A y B , según la TTUT, y sus probabilidades.	24
3.2.	Valores de los parámetros de las tasas de transición y sus respectivos significados según mAb.	30

Índice de figuras

2.1. Anatomía del intestino grueso. Modificado y recuperado de [Society, 2017].	2
2.2. Capas del intestino grueso. Modificado y recuperado de [Salud1, 2018].	2
2.3. Estadios del CCR. Modificado y recuperado de [Salud1, 2018].	4
2.4. Modelos de formación del cáncer. [Ramirez, 2014]	11
3.1. Comportamiento de las densidades poblacionales de células cancerígenas bajo la aplicación de mAb Tipo 1.	31
3.2. Evolución del tumor bajo acción de mAb Tipo 1 (Modelo de L.G. De Pillis). Modificado y recuperado de [Pillis et al., 2014].	32
3.3. Comportamiento de las densidades poblacionales de células cancerígenas bajo la aplicación de mAb Tipo 2.	33
3.4. Comportamiento de las densidades poblacionales de células cancerígenas bajo la aplicación de mAb Tipo 3.	34

Introducción

Los modelos matemáticos, catalogados como modelos científicos y parte fundamental de toda actividad científica, tienen como objetivo realizar una representación de sistemas físicos complejos, fenómenos o situaciones difíciles de observar en la realidad, recurriendo a términos propios de la matemática con el fin estudiar su comportamiento, basados en hechos, variables, parámetros, entidades y las relaciones entre éstos. En este sentido supone una imitación de la realidad, llevando consigo una cierta idealización o simplificación de problemas reales. La importancia de estos modelos, radica en su aplicación a diferentes ramas del conocimiento, junto con su eficacia, puesto que permite la obtención de resultados exitosos que se convierten en la base para solución a futuros problemas.

Los modelos matemáticos se clasifican según el tipo de información utilizada para su planteamiento, el nivel de abstracción o representación de la realidad, la aleatoriedad de los eventos y finalmente, su aplicación. En el primer caso, los modelos pueden distinguirse como heurísticos y empíricos, tal que los primeros se basan en las explicaciones sobre las causas, mientras que los empíricos utilizan las observaciones directas o resultados experimentales. Ahora, si el modelo matemático pretende hacer una predicción de tipo cualitativo o cuantitativo, se habla de clasificación por representación. Sí a una entrada o situación inicial concreta le corresponden o no diferentes salidas, los modelos pueden ser estocásticos (probabilísticos) o deterministas. Y por último, el tipo de aplicación que tenga el modelo planteado, se puede clasificar como descriptivo, de optimización o de control.

Particularmente, en ciencias de la salud, muchas variables de interés muestran cambios en el tiempo y predecir qué valor futuro alcanzará una variable bajo determinadas condiciones iniciales constituye una importante fuente de información para la investigación básica y aplicada. De manera específica, la evolución de un sistema cancerígeno, aquel que es capaz de producir el cáncer, limitado y condicionado por parámetros químicos y

biológicos, por su diseminación a través de los tejidos y órganos contaminados, obedece a diversas reglas deterministas o estocásticas, las cuales se pueden modelar utilizando herramientas matemáticas y condicionamientos físicos. De acuerdo a lo anterior y partiendo del enfoque estocástico del crecimiento de tumores cancerígenos, el proceso de Moran [Komarova et al., 2003] describe el comportamiento de una población de células sanas y mutadas (cancerígenas) que permanece con tamaño constante, debido a una dinámica de nacimiento y muerte de las células, por medio del cual se reemplaza de manera aleatoria las células muertas y cuyo objetivo es predecir el estado que alcanzará el tumor bajo estas condiciones, aunque dicha predicción no se hace con exactitud, si permite encontrar ciertas tendencias bajo las cuales el sistema evoluciona paulatinamente, de tal manera que para experimentos repetidos se encuentran resultados similares pero no idénticos. Por otra parte, los procesos One-hit y Two-hit [Knudson, 1971], [Knudson, 1996], proponen poblaciones en continuo crecimiento o decadencia hasta su extinción. También se encuentran los procesos de Márkov, como el propuesto por [Castellanos et al., 2009] en el cual se aborda el problema de reproducción de células cancerígenas y de linfocitos, sobre la hipótesis de tratarse de procesos de Márkov de un paso, construyendo las probabilidades de reproducción y desaparición de ambos tipos de células, llevando a cabo una aproximación heurística mediante la cual se estudian los momentos estadísticos de las fluctuaciones y se hace ver, realizando una inspección numérica, en donde podrían ocurrir cambios súbitos en el espacio de estados, lo cual se traduciría en modificaciones en las expectativas de los enfermos. Otros modelos como los propuestos por [Rodríguez et al., 2014], [Terragni et al., 2016], [Yang et al., 2015] y [Komarova, 2012], involucran procesos estocásticos en la descripción del fenómeno, abarcando diferentes condiciones iniciales además de la reacción de las células ante diversos tratamientos y la ubicación de las células cancerígenas en sitios específicos del cuerpo, en este sentido los modelos planteados por [Delitala and Ajmone, 2014] y [Tan and Chen, 2014] consideran el origen del cáncer en el colon y recto. Además de éstos modelos estocásticos, L.G. De Pillis en [Pillis et al., 2014] plantea un modelo determinista, basado en ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, con el objetivo representar el crecimiento del CCR y su respuesta a la terapia con mAb, producidos por un solo tipo de células del sistema inmune; [Sameen et al., 2017] contribuyó al modelo de L.G. De Pillis, involucrando la participación de un tipo de gen particular llamado KRAS que controla el crecimiento, la maduración y la muerte de las células junto con el tratamiento ya mencionado. Revisión por la cual se evidencia que, el tema

de la evolución del CCR ante terapias como la aplicación de mAb, es un punto de discusión en el mundo científico actual, y que por tanto el autor toma como objeto de investigación en la presente tesis de maestría.

Por lo anterior y con el propósito de dar cumplimiento a los objetivos que se plantean en el presente documento, el contenido se ha organizado de la siguiente manera: en el primer capítulo (**Planteamiento del problema**) se hace una revisión bibliográfica sobre los modelos matemáticos establecidos alrededor del crecimiento de las células cancerígenas, con la intención de plantear la pregunta de investigación y los objetivos a cumplir. En el segundo capítulo (**Marco Teórico**), se hace referencia a los conceptos generales que definen el cáncer colorrectal, sus factores de riesgo, la aplicación de la terapia con anticuerpos monoclonales como tratamiento curativo, además se realiza una revisión de los modelos matemáticos establecidos ante la objetivo de describir el crecimiento de tumores, en particular colorrectales, tomando como referencia el modelo determinista propuesto por L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014], dado que en su formalismo involucra la aplicación de terapias con anticuerpos monoclonales y cuyos resultados serán contrastados en el tercer capítulo, titulado como (**Modelo estocástico. El caso del Cáncer Colorrectal y su respuesta a la terapia con anticuerpos monoclonales**). En dicho apartado se hace un estudio detallado al modelo estocástico propuesto en [Castellanos et al., 2009], tal que se propone un escenario en el que una pequeña porción del tumor ubicado específicamente en el colon y recto, y conformado por dos tipos de poblaciones: células cancerígenas y anticuerpos monoclonales, interactúen y a partir de una simulación sea posible establecer resultados respecto a la evolución del cáncer. Finalmente se presentan las conclusiones y los trabajos futuros que pueden surgir del presente documento.

Debido a que en el cuerpo del documento se presentan una serie de términos con denominaciones complejas y uso frecuente, se propone el uso de las siguientes siglas:

Cuadro 1: Siglas utilizadas en el cuerpo del documento.

Término	Sigla
Cáncer de Colon y Recto - Cáncer Colorrectal	CCR
Anticuerpos Monoclonales (monoclonal antibody)	mAb
Célula Madre Cancerígena	CMC
Tasa de transición por unidad de tiempo	TTUT

Capítulo 1

Planteamiento del problema

1.1. Antecedentes. Revisión de literatura.

Un caso de estudio particular para las ciencias de la salud, en específico para la oncología médica, es el comportamiento de las células cancerígenas ¹ y su crecimiento en el órgano afectado, más aun cuando existe control por parte de terapias y medicamentos, dando cabida a la formulación de diversos modelos desde perspectivas deterministas y estocásticas, como los propuestos en [Bastogne et al., 2011],[Bonilla et al., 2017],[Castellanos et al., 2009],[Castellanos, 2017],[Enderling et al., 2007],[Menchón, 2017],[Moreno, 1996],[Rodríguez et al., 2014],[Tan and Chen, 2014],[Pillis et al., 2014], [Tan and Yan, 2010], [Terragni et al., 2016], [Kristen et al., 2017], [S Magia et al., 2017], [Sameen et al., 2017], [Philipp et al., 2015], [Wang et al., 2015] y [Yang et al., 2015]; es en relación a lo anterior y partiendo de la existencia del modelo de crecimiento de células cancerígenas desde un enfoque determinista de L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014], que vincula el tratamiento con mAb, y del modelo estocástico planteado por A. Castellanos-Moreno [Castellanos et al., 2009], en donde caracteriza el proceso de evolución de cualquier tipo de tumor cancerígeno, en el caso específico de la aplicación de quimioterapia, a lo que se refiere como “...entenderemos que un tratamiento quimioterapéutico consiste en introducir, en la región donde vive el tumor, un sistema de agentes químicos tóxicos para las células cancerígenas en mayor medida y también para los linfocitos en mucha menor medida. Lo cual debe reflejarse en las tasas de transición” que en la presente tesis de maestría se plantea un escenario en el que las células cancerígenas se ubiquen

¹Células que pueden provocar cáncer.

específicamente en el Colon y Recto e interactúen con mAb y no con agentes químicos tóxicos como los presentes en las quimioterapias, planteamiento propuesto debido al conocimiento de las tasas de transición de tres mAb permitidos y de uso frecuente en Colombia, referenciados en [Mesia, 2014] [Castellanos et al., 2009] para mAb Tipo 1, [Carretero, 2005] [Sánchez, 2012] mAb Tipo 2 [Commission, 2007] y [Sánchez and Fuentes, 2014] [Domínguez et al., 2017] en el caso de mAb Tipo 3; también a la sugerencia citada por A. Castellanos-Moreno en su trabajo “...sugerimos que a la vez que se aplican tratamientos quimioterapéuticos se obtengan datos empíricos que permitan la elaboración de gráficas de densidad de linfocitos respecto a densidad de células cancerígenas en regiones específicas de tumores”. En relación esto último, los resultados que se obtengan por simulación, serán contrastados con los resultados clínicos obtenidos en [Pillis et al., 2014] para el mAb Tipo 1 y con [Vincent Jr. De Vita and Rosenberg, 2000], [D Cunningham and Siena, 2004] y [Lenz, 2007] en los otros casos.

La metodología anteriormente expuesta, se propuso una vez se realizó una revisión detallada a la bibliografía. Para ello fue necesario efectuar una búsqueda de artículos y libros de corte científico relacionados con: modelos estocásticos, procesos de Márkov y en especial el planteamiento de modelos matemáticos propuestos para la descripción del crecimiento de tumores. En el Cuadro 1.1, se considera el nombre del documento, junto con una breve reseña del modelo planteado por el(los) autor(es), su aporte en el presente trabajo, además las contribuciones propias que se harán al tema de investigación, mostrando así el vacío conceptual existente, y finalmente, se relacionan los motores de búsqueda (metabuscadores), la revista de publicación, la frase lógica implementada y la dirección URL en la que reposa el documento, esto como información básica de las referencias.

Cuadro 1.1: Antecedentes. Revisión de la literatura.

Artículo Consultado	Descripción Del Artículo	Propuesta Del Presente Trabajo de Investigación	Criterio De Búsqueda
Un modelo determinista para frenar el crecimiento tumoral. [Bonilla et al., 2017]	Modelo determinista. Describe el avance de los vasos sanguíneos durante la angiogénesis, lo que sugiere nuevos métodos de control para frenar o retrasar el crecimiento de los vasos y contribuir al paciente y al entendimiento de la enfermedad.	Establecer las variables, parámetros y condiciones que permitan describir a partir de un modelo estocástico el crecimiento de las células tumorales en el colon y recto.	Metabuscador: Google Scholar. Publicación: Investigación y ciencia. Frase Lógica utilizada: (“Modelamiento matemático” OR “Modelos estocásticos” OR “Modelos de Markov”)AND(“Tumores cancerosos”). Dirección (URL) encontrada: https://www.investigacionyciencia.es
Global dynamics of a colorectal cancer treatment model with cancer stem cells. [Kristen et al., 2017]	Modelo determinista. Describe la eficacia de la inmunoterapia y la quimioterapia para el tratamiento de las células tumorales y células madre de cáncer colorrectal.	Introducir el concepto de aleatoriedad en la descripción del comportamiento de las células cancerígenas del colon y recto, al momento de aplicar tratamientos tales como las terapias con mAb.	Metabuscador: Science Direct. Publicación: Heliyon. Frase Lógica utilizada: (“stochastic models” OR “mathematical models”) And (“Colorectal cancer”). Dirección (URL) encontrada: http://dx.doi.org

Current status of mathematical modeling of cancer? From the viewpoint of cancer hallmarks. [S Magia et al., 2017]	Se realiza una revisión del estado del arte del modelado matemático de los signos distintivos del cáncer, esto son: anomalías en la división celular y la proliferación, la resistencia a la muerte celular, la angiogénesis, la invasión y metástasis, y la reprogramación de energía metabólica.	Relacionar los cinco signos distintivos del cáncer planteados por los autores con el caso particular del cáncer colorrectal, estableciendo las variables y parámetros que permitan realizar la descripción de los mismos desde un enfoque estocástico.	Metabuscador: Science Direct. Publicación: Current Opinion in Systems Biology. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Carcinogenesis”. Dirección (URL) encontrada: http://dx.doi.org
Stochastic modelling of slow-progressing tumors. Analysis and applications to the cell interplay and control of low grade gliomas. [Rodríguez et al., 2014]	Modelo estocástico. Describe el crecimiento de tumores de progresión lenta, que desde el punto de vista matemático o computacional son menos exigentes, son sin embargo relevantes desde un punto de vista clínico, destacando que una progresión lenta no implica necesariamente menos malignidad.	Se considera el cáncer colorrectal como un cáncer de progresión lenta, y se propone un modelo estocástico.	Metabuscador: Science Direct. Publicación: Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. Frase Lógica utilizada : “stochastic models” OR “mathematical models” And “Cancer”. Dirección (URL) encontrada: http://dx.doi.org

Stochastic Model of Tumor induced Angiogenesis: Ensemble Averages and Deterministic Equations [Terragni et al., 2016]	Del modelo estocástico de [Reichhardt and Olson, 2014], se deriva una ecuación de tipo Fokker-Planck para la densidad de los vasos sanguíneos inducidos por el tumor.	Establecer una ecuación de Fokker-Planck que caracterice el modelo estocástico del sistema propuesto.	Metabuscador: Science Direct. Publicación: Mathematical Biosciences. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Carcinogenesis” Dirección (URL) encontrada: http://dx.doi.org
Mathematical modeling of drug resistance due to KRAS mutation in colorectal cancer. [Sameen et al., 2017]	Modelo determinista. Se propone un modelo matemático por medio del cual se extiende el estudio de [Pillis et al., 2014], en donde se relaciona el tratamiento del cáncer colorrectal en dos instancias, la primera bajo la condición inmunológica del gen KRAS y la otra después de la terapia con mAb.	Se propone la incursión del gen KRAS y la terapia por (mAb) en la descripción del crecimiento de las células cancerígenas ubicadas en el colon y recto desde el enfoque estocástico.	Metabuscador: Science Direct. Publicación: Journal of Theoretical Biology. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Colorectal Cancer”. Dirección (URL) encontrada: http://dx.doi.org

The mathematics of cancer: Integrating quantitative models. [Philipp et al., 2015]	Modelos deterministas. Revisión de modelos matemáticos que permiten describir la evolución clonal de las células en el desarrollo tumoral, para los siguientes estados: iniciación, microambiente tumoral, metástasis y tratamiento y resistencia	Incorporar la evolución clonal de las células y los cuatro estados mencionados en la descripción estocástica del crecimiento de las células cancerígenas ubicadas en colon y recto.	Metabuscador: Science Direct. Publicación: Nature Reviews. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Colorectal cancer”. Dirección (URL) encontrada: http://www.nature.com
Simulating cancer growth with multiscale agent-based modeling. [Wang et al., 2015]	Modelo determinista. Basado en agentes multiescala, enfoque se ha utilizado para ayudar a avanzar las diferentes áreas de la investigación del cáncer hacia nuevas hipótesis experimentalmente comprobables, que simulan o predicen el comportamiento del cáncer a través de diferentes escalas espaciales y/o temporales.	Se propone el estudio del crecimiento de las células cancerígenas en diferentes escalas espaciales y/o temporales desde un enfoque estocástico.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Seminars in Cancer Biology Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Carcinogenesis”. Dirección (URL) encontrada: http://dx.doi.org

Analysis of stochastic stem cell models with control. [Yang et al., 2015]	Modelo estocástico. Relaciona sistemas con poblaciones constantes, gobernados por decisiones aleatorias de proliferación y con baja regulación. Posteriormente, generaliza a poblaciones no constantes, considerando tres tipos de procesos (divisiones, muertes y proliferación), y someterlos a regulación.	Se propone estudiar la dinámica estocástica de una población de células cancerígenas, en donde las decisiones celulares, como proliferación y diferenciación, o división y muerte, están bajo regulación de las células próximas, determinando así su incidencia en el fenómeno.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Mathematical Biosciences. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Carcinogenesis”. Dirección (URL) encontrada: http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs .
Mathematical model of Colorectal Cancer with Monoclonal Antibody Treatments. [Pillis et al., 2014]	Modelo determinista. A partir de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, se modela el crecimiento de un tumor colorrectal, sus interacciones con el sistema inmunológico del huésped y tres opciones de tratamiento: el fármaco de quimioterapia Irinotecan, y dos tratamientos con anticuerpos monoclonales (MAB), Cetuximab y Panitumumab.	El modelo describe desde un enfoque estocástico el crecimiento de células cancerígenas ubicadas en el colon y recto, y su comportamiento ante la aplicación de una terapia con anticuerpos monoclonales. Tal que los resultados obtenidos sean validados con los obtenidos a partir de la propuesta de L.G. De Pillis.	Metabuscador: Science Direct Publicación: British Journal of Mathematics & Computer Science. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Colorectal cancer” Dirección (URL) encontrada: http://www.sciencedomain.org

A stochastic model of the cell and tumor lifespans in radiotherapy. [Bastogne et al., 2011]	Modelo estocástico. Se propone un modelo multinomial basado en una cadena de Márkov de tiempo discreto capaz de tener en cuenta tanto la reparación celular como la heterogeneidad del daño celular debido a la aplicación de radioterapias.	Se propone un modelo basado en una cadena de Márkov de tiempo discreto, en donde se describe el comportamiento de células cancerígenas en interacción con mAb, lo que se conoce como terapia con mAb.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Mathematical Biosciences. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Carcinogenesis” . Dirección (URL) encontrada: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00645164/document
Fluctuaciones aleatorias en la acción quimioterapéutica sobre tumores cancerosos. [Castellanos et al., 2009]	Modelo estocástico. Por el desarrollo van Kampen [van Kampen, 1993], se separa la parte macroscópica de la microscópica. Macroscópicamente, se encuentra que existen dos cuencas: paciente saludable y resultado fatal, el incremento de la acción quimioterapéutica puede modificar el resultado fatal por paciente saludable. Microscópicamente, se observa la reparación de la enfermedad.	Partiendo del desarrollo van Kampen, se realiza la separación del modelo, verificando la parte macroscópica, que permita estudiar la evolución de las células cancerígenas ante tratamiento con mAb.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Revista Mexicana de Física. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Colorectal cancer” Dirección (URL) encontrada: www.scielo.org.mx

Formas hereditarias de cáncer colorrectal. [Castellanos, 2017]	Es un estudio posterior al presentado en [Castellanos et al., 2009], en donde se revisan los aspectos más novedosos en relación con las formas hereditarias de cáncer colorrectal, especialmente el síndrome de Lynch y la poliposis asociada al gen MUTYH.	En el presente documento de investigación, se profundiza en el modelado de la evolución del tumor ubicado en el colon y recto.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Revista Gastroenterología y Hepatología. Frase Lógica utilizada: “mathematical models” And “Carcinogenesis” . Dirección (URL) encontrada: www.elsevier.es
A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence. [Enderling et al., 2007]	Modelo determinista. Modelo de proceso de expansión y mutación, en el que se asume que la pérdida de dos genes supresores de tumores es suficiente para provocar un cáncer de mama.	Se complementa el modelo introduciendo parámetros propios al crecimiento de tumores ubicados en el colon y recto.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Journal of Theoretical Biology. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Colorectal cancer” Dirección (URL) encontrada: http://www.sciencedomain.org

Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cáncer y de algunas terapias antitumorales.[Menchón, 2017]	Modelo determinista. Se presentan dos enfoques diferentes para describir el crecimiento del cáncer: uno a nivel mesoscópico y otro macroscópico. En el primero se consideraran reglas a nivel celular. Desde el otro punto de vista, se estudian las implicaciones de la aparición de necrosis (gangrena).	Se realiza la división del modelo en dos estados: microscópico y macroscópico, para el caso del cáncer colorrectar. Enfatizando en el segundo tipo de estado, ya que por medio de éste, se estudia la evolución del tamaño del tejido afectado, tal como se ve a simple vista.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Universidad Nacional de Córdoba. Frase Lógica utilizada: “stochastic models“ OR “mathematical models“ And “Colorectal cancer“. Dirección (URL) encontrada: http://www.famaf.unc.edu.ar .
Un modelo estocástico para la evolución de tumores cancerosos. [Morenno, 1996]	Modelo estocástico. Base teórica, para las investigaciones de [Castellanos et al., 2009] y [Castellanos, 2017]. Tratando el problema de evolución de tumores cancerosos, el autor propone un modelo en el que se construyen las probabilidades de reproducción y desaparición de ambos tipos de células, cancerosas y de linfocitos.	En el presente documento, se propone un modelo estocástico, en el caso particular del cáncer colorrectal, bajo la aplicación de tratamientos basados en anticuerpos monoclonales.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Revista Mexicana de Física. Frase Lógica utilizada: “stochastic models“ OR “mathematical models“ And “Cancer“ Dirección (URL) encontrada: https://rmf.smf.mx

Stochastic modeling of carcinogenesis: Some new insights. Mathematical and Computer Modeling. [Tan and Chen, 2014]	Modelo estocástico. A través de ecuaciones diferenciales estocásticas se propone un modelo espacial de estado (modelo de filtro de Kalman) para la carcinogénesis. Estas teorías serán utilizadas para analizar los datos de experimentos realizados por científicos en BPNL (Battelle Pacific Northwest National Laboratory) en Richland.	Se plantea un sistema general para una pequeña porción del tumor conformado por dos tipos de poblaciones, células cancerígenas y mAb, tal que sus densidades pueden ser consideradas como independientes y el modelo tratado como no espacial.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Mathl. Comput. Modeling. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Carcinogenesis”. Dirección (URL) encontrada: https://doi.org/10.1016/S0895-7177(98)00164-2 .
A new stochastic and state space model of human colon cancer incorporating multiple pathways. [Tan and Yan, 2010]	Modelo estocástico. El propósito de este trabajo es, desarrollar un modelo estocástico y de espacio de estado para la carcinogénesis del cáncer de colon humano que incorpora: la inestabilidad cromosómica y la inestabilidad de los microsatélites.	El modelo estocástico, no espacial, describe el crecimiento del tumor en el colon y recto, en interacción con mAb.	Metabuscador: Science Direct Publicación: Biology Direct. Frase Lógica utilizada: “stochastic models” OR “mathematical models” And “Colorectal cancer”. Dirección (URL) encontrada: https://doi.org/10.1186/1745-6150-5-26 .

De los dieciocho documentos relacionados, se tiene en cuenta que seis de ellos fueron publicados en el año 2017, dos en el 2016, tres en el 2015, uno en el 2014, 2013, 2011, 2010, 2009, 2007 y 1996, de esta forma se puede evidenciar que como tema de investigación, el modelado del comportamiento de células cancerígenas bajo diversas condiciones, órgano afectado e incursión de tratamientos específicos, es un asunto propio de la investigación científica actual, por lo menos en los últimos diez años, en particular se encontró un artículo [Moreno, 1996] que data de la década de los noventa y que se considera como precursor en cuanto se refiere a los modelos estocásticos, no espaciales, de la evolución de tumores desde el enfoque de van Kampen. Además, se aprecia en dicha revisión que ocho de los artículos proponen un modelo determinista, ocho estocásticos y dos presenta el estado del arte de los modelados matemáticos; finalmente de éstas referencias se aprecia que tan sólo tres artículos describen el crecimiento del cáncer colorrectal desde un enfoque determinista, uno de ellos se refiere al uso de terapias con mAb, y aunque se relacionan investigaciones que plantean modelos estocásticos, ninguno fundamenta su trabajo en el cáncer colorrectal y su tratamiento, justificando de esta manera, la necesidad de plantear un modelo estocástico para el crecimiento de células cancerígenas bajo el tratamiento por mAb.

1.2. Pregunta de investigación

Después de introducir al lector en la problemática, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo describir desde un enfoque matemático el crecimiento de células cancerígenas ubicadas en el colon y recto, si se supone que dicho fenómeno genético es gobernado por variables aleatorias que muestran cambios en el tiempo, de forma que se puedan predecir valores futuros además de ciertas tendencias bajo determinadas condiciones iniciales, como la respuesta de las células a una terapia con mAb?

De tal manera que, con la intención de dar respuesta a la misma, se proponen los siguientes objetivos.

1.3. Objetivos

Objetivo General:

Plantear y describir un escenario particular del cáncer colorrectal y su comportamiento ante la aplicación de una terapia con anticuerpos monoclonales a partir de la caracterización del modelo estocástico propuesto por A. Castellanos-Moreno [Castellanos et al., 2009].

Objetivos específicos:

1. Identificar las variables y/o estados que inciden en el crecimiento de células cancerígenas del colon y el recto y su incidencia en la población actual.
2. Implementar un modelo matemático que describa el crecimiento de las células cancerígenas para el caso del cáncer colorrectal.
3. Analizar los resultados de la simulación y confrontar con aquellos obtenidos clínicamente en modelos deterministas ya establecidos.
4. Proyectar la incidencia sobre el cáncer colorrectal ante la aplicación de una terapia con anticuerpos monoclonales.

Capítulo 2

Marco teórico

En el presente capítulo se hace una descripción del CCR, por medio de definiciones propias de la biología y medicina, variables, factores de riesgo, estadísticas, además de la caracterización de la terapia con anticuerpos monoclonales, conceptos importantes para el entendimiento de la enfermedad y su evolución, con la intención de plantear un escenario a partir del cual se permita la formulación de modelos matemáticos.

2.1. El colon y el recto

Dentro del conjunto de órganos que conforman el aparato digestivo, se encuentran el Colon y el Recto, tal que los primeros 12 a 15 cm, aproximadamente del intestino grueso, lo conforma el Colon y el restante el Recto, de tal manera que los alimentos digeridos y provenientes del intestino delgado (Ciego), entran al colon en donde se extrae el agua y los nutrientes (sodio, potasio y otros), funciones específicas del colon ascendente y transversal respectivamente, el resto es convertido en materia fecal por el colon descendente, desechos que son conducidos al recto, órgano que los almacena para finalmente expulsarlos del cuerpo por el ano, ver Figura 2.1.

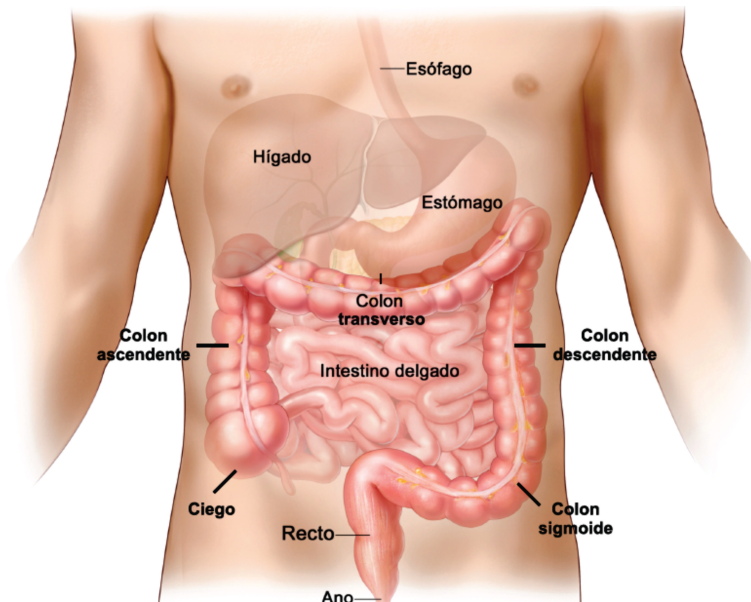


Figura 2.1: Anatomía del intestino grueso. Modificado y recuperado de [Society, 2017].

En lo concerniente a la constitución del Colon y el Recto, ambos lo conforman diferentes capas de tejidos, una interna conocida como la mucosa, en donde se sitúan glándulas cuya función es la producción de moco y en donde con mayor frecuencia se forman los tumores malignos; esta capa es rodeada por la submucosa que a su vez la rodea la capa muscular y que finalmente es cubierta por la serosa, ver Figura 2.2.

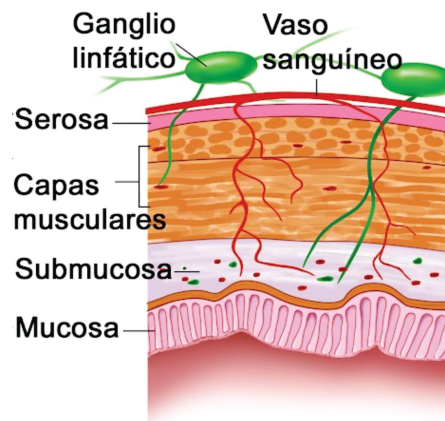


Figura 2.2: Capas del intestino grueso. Modificado y recuperado de [Salud1, 2018].

2.2. El cáncer colorrectal

Dentro de los tipos de cáncer más frecuentes en el aparato digestivo se consideran:

1. Adenocarcinomas: tipo de cáncer el cual se origina particularmente en células en continua división y con mayor compromiso a mutaciones, en principio se presenta como un tumor glandular benigno llamado adenoma.
2. Linfoma: el tejido linfático, también conocido como linfoideo, es el principal componente del sistema inmunitario, cuya función principal es la de combatir una infección, así como también luchar en contra de algunos tipos de cáncer. Particularmente, un Linfoma se genera por la proliferación maligna de linfocitos, aquellas células defensivas del sistema inmunitario, normalmente su propagación se genera dentro de los ganglios linfáticos.
3. Carcinoide: cánceres de crecimiento lento. Su proliferación comienza en la membrana interna de las vías digestivas (también en los pulmones) y no presentan síntomas en las etapas tempranas, es por tal razón que el diagnóstico es aproximadamente de 60 años de edad.
4. Leiomiomasarcoma: tipo de cáncer que se propaga en las células del músculo liso (mucosa, submucosa) y hace parte del grupo de los sarcomas (tumores malignos de tejido conjuntivo, de la musculatura y de los vasos sanguíneos) y tiene origen en cualquier parte del cuerpo, con mayor recurrencia el útero, sistema digestivo, abdomen u otros tejidos blandos.

El 98 % de los casos de CCR, son del tipo adenocarcinomas, los otros subtipos de cáncer resultan ser menos frecuentes y se desarrollan a partir de un pólipo adenomatoso o adenoma, una protuberancia (tumor) circunscrita visible macroscópicamente que se proyecta en la superficie de una mucosa. Aunque la mayoría de pólipos no progresa a cáncer se estima que menos del 5 % lo harán, más del 80–90 % de los CCR posiblemente han pasado por esta fase en algún momento de su desarrollo. Dentro de los adenomas, se distinguen entre los de bajo riesgo y los de alto riesgo, en función de la probabilidad de progresión a cáncer. Los factores que condicionan este riesgo de progresión son el número de pólipos (más elevado cuando son 3 o más), el tamaño del mismo (más elevado cuando es superior a 1 cm), y la presencia de componente vellosa o displasia de

alto grado (ambas son características microscópicas evaluadas por el patólogo tras la resección del pólipo, y cuya presencia se asocia a un incremento de riesgo de progresión a cáncer) [Society, 2017]. Dado que es difícil distinguir entre los distintos tipos de pólipos desde un punto de vista macroscópico, es decir, a partir de la imagen que proporciona la colonoscopia, se recomienda la extirpación de todos los pólipos para su posterior estudio anatomopatológico. Una excepción a esta norma pueden ser los pólipos de escasos milímetros detectados en el recto, ya que su potencial de degeneración es nulo.

Con la intención de entender la gravedad del cáncer y la posibilidad de sobrevivencia de los pacientes diagnosticados, se asigna a la progresión y el tamaño del tumor, una categorización o estadificación, que normalmente los especialistas hacen referencia al estadio asignado al cáncer en el momento del diagnóstico, aun sabiendo que el mismo empeore o se extienda. En el Cuadro 2.1 se presenta una descripción de dicha estadificación para el caso particular del CCR, acompañado de la Figura 2.3, en la cual se hace visible el progreso del tumor cancerígeno:

Estadio	Descripción
Estadio 0	Cáncer en una etapa muy temprana en la capa más interna del intestino.
Estadio I	El cáncer se encuentra en las capas internas del Colon.
Estadio II	El cáncer se ha diseminado a través de la pared muscular del Colon.
Estadio III	El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos .
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a otros órganos fuera del Colon.

Cuadro 2.1: Descripción de los estadios del CCR.

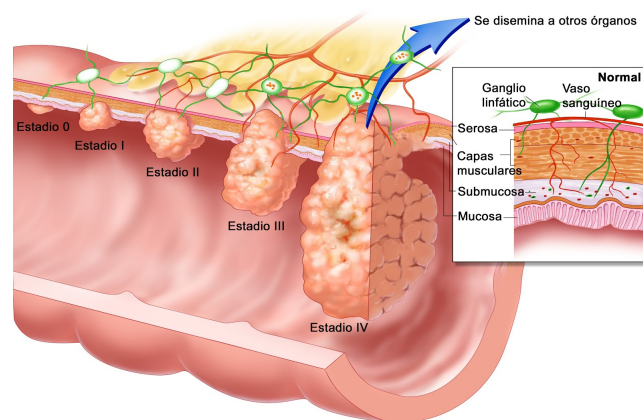


Figura 2.3: Estadios del CCR. Modificado y recuperado de [Salud1, 2018].

2.2.1. Factores de riesgo

Se considera como factor de riesgo a todo rasgo, característica o exposición que aumenta la probabilidad de cualquier individuo de padecer una enfermedad, particularmente en el cáncer, se consideran dos tipos de factores de riesgo, los que se pueden cambiar y los que no. No obstante, si se tiene uno, o hasta muchos factores de riesgo, no necesariamente significa que se padecerá la enfermedad. Además, puede que algunas personas que llegan a padecer la enfermedad no tengan ningún factor de riesgo conocido [Society, 2017].

A continuación se relacionen los factores de riesgo en el caso del CCR, de acuerdo a la clasificación expuesta anteriormente:

1. Factores que se pueden cambiar ([Society, 2017],[Conexión, 2018],[OMS, 2018]):
 - Sobrepeso: en casos especiales, en los que se tiene una cintura grande, aumenta el riesgo de CCR tanto en hombres como en mujeres, aunque tal relación es más frecuente entre los hombres.
 - Inactividad física: a mayor actividad física se disminuye el riesgo de padecer la enfermedad, de lo contrario el riesgo aumenta considerablemente.
 - Dieta alimenticia: el riesgo se encuentra íntimamente ligado con el consumo excesivo de carnes rojas y/o procesadas, también al proceso de cocción, si las carnes se fríen, asan o cocinan en la parrilla se crean químicos que aumentan el riesgo. Por otro lado, una alimentación con consumo alto de verduras, vegetales, frutas y fibras se relacionan con un menor factor de riesgo de padecer la enfermedad, aunque no se ha confirmado a la fecha que el consumo de fibra reduzca el riesgo.
 - Tabaquismo: el hecho de fumar y el tabaco afectan al sistema digestivo humano y es la mayor causa de cáncer, provoca acidez y reflujo, los dos factores desencadenantes de los síntomas del síndrome de colon irritable.
 - Exceso de alcohol: el consumo excesivo de bebidas alcohólicas causa daños a los órganos involucrados con el sistema digestivo y por ende al revestimiento de sus tejidos, lo que a largo plazo se convierte en un factor de riesgo.

2. Factores que no se pueden cambiar ([Society, 2017],[Conexión, 2018],[OMS, 2018]):

- Aumento de la edad: el riesgo de padecer el cáncer aumenta después de los 50 años de edad.
- Antecedentes familiares: la mayoría de pacientes diagnosticados con CCR no tienen antecedentes familiares, aunque 1 de cada 5 personas que llegan a padecerlo tiene otros familiares que lo han padecido. Aquellos con un antecedente de CCR en un familiar de primer grado, tienen mayor riesgo, y aumenta si el familiar fue diagnosticado a una edad menor de 45 años, o si más de un familiar de primer grado fue afectado. Este tipo de cánceres que provienen de familia pueden deberse a genes heredados, factores ambientales compartidos o la cierta combinación de éstos. Tener familiares que hayan tenido Pólipos Adenomatosos (PA, pólipos que se pueden convertir en cancerosos) aumenta el riesgo de CCR.
- Antecedente personal (pólipos colorrectales): personas que anteriormente presentaron un cuadro de PA, tienen mayor riesgo de padecer CCR, más si se presentaron en gran cantidad o en un tamaño muy grande; también aquellos pacientes que se extirparon el cáncer, aunque haya sido por completo, corren mayor riesgo de padecerlo.
- Antecedente personal de enfermedad inflamatoria del intestino: el riesgo de padecer CCR aumenta si sufre alguna enfermedad relacionada con el intestino, entre ellas, colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn o la enfermedad inflamatoria del intestino.
- Antecedentes étnicos y raciales: aunque desconocidas las razones, las tasas de incidencia y de mortalidad en personas de raza negra son mayores entre todos los grupos raciales, al menos en Estados Unidos. Además, los judíos procedentes de Europa Oriental tienen uno de los mayores riesgos de CCR en comparación con cualquier otro grupo étnico en el mundo [Society, 2017].
- Diabetes (tipo 2): éstos pacientes son más propensos a padecer CCR, en especial los no dependientes a la insulina.
- Síndromes hereditarios (Cuadro 2.2): entre el 5 % al 10 % de las personas que padecen CCR presentan cambios genéticos hereditarios que pueden causar síndromes de CCR, además de llevar a padecer la enfermedad [Society, 2017].

Síndrome	Descripción
Poliposis Adenomatosa Familiar	Causado por mutaciones en el gen supresor tumoral, Adenomatous Polyposis Coli, gen heredo de los padres.
Síndrome de Lynch	Representa el 2 % al 4 % de todos los cánceres colorrectales, causado por un defecto hereditario en el gen MLH1 o el MSH2, que ayudan normalmente a reparar el ADN que se ha dañado.
Síndrome de Turcot	Afección hereditaria, por la cual se tiene mayor riesgo de padecer pólipos adenomatosos y CCR, así como tumores del encéfalo.
Síndrome de Peutz-Jeghers	Causado por mutaciones en el gen STK11/LKB1 (supresor tumoral). Los pacientes tienden a presentar pecas alrededor de la boca y en ocasiones en sus manos y pies, además de un tipo especial de pólipo llamados Hamartomas en sus tractos digestivos. Existe un riesgo significativamente mayor de CCR, así como de otros cánceres, a una edad más temprana de lo normal.
Poliposis	Relacionado con mutaciones en el gen MUTYH, que participa en la corrección de errores en el ADN. En este caso los pacientes desarrollan pólipos en el colon que casi siempre se tornarán cancerosos. Las personas con este síndrome presentan un mayor riesgo de cánceres de intestino delgado, piel, ovario y vejiga.

Cuadro 2.2: Síndromes hereditarios del CCR.

2.2.2. Terapia con anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son proteínas que produce el sistema inmunitario al momento de detectar antígenos que ingresan al cuerpo, tales como las bacterias, parásitos y virus, uniéndose a éstos con el objetivo de marcarlos y así poder destruirlos. La idea de utilizar anticuerpos como fármacos para el tratamiento del cáncer nace con el desarrollo de la técnica de los hibridomas de 1975 por Köhler y Milstein [Milstein, 2008], en la actualidad existen técnicas de ingeniería genética, tales que, en el laboratorio los científicos analizan antígenos específicos de la superficie de células cancerosas¹, conocidos como antígenos diana, para determinar una proteína que corresponda al mismo, provenientes

¹Pertenecientes o relativas al cáncer.

de animales y humanos, creando un anticuerpo especial conocido como anticuerpo monoclonal (mAb, del nombre en inglés monoclonal antibody) que se adhiere al antígeno diana, permitiendo el transporte de medicamentos o materiales radioactivos hacia las células cancerosas específicas, causando una menor toxicidad para las células sanas, por lo que los efectos secundarios pueden ser tolerados por el paciente. Dichos anticuerpos no pueden ser empleados en todos los tipos de cáncer, solo en aquellos cuyos antígenos hayan sido identificados. Para el CCR existen tres tipos de mAb autorizados para su uso en Colombia ², según [AECC, 2017],(Cuadro 2.3).

Fármacos	Características del mAb
mAb Tipo 1	Dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR). De uso exclusivo siempre y cuando el gen Ras, que impide el aumento en la capacidad de invasión y metástasis de las células tumorales, está intacto, de lo contrario estos fármacos no tienen eficacia. Por su mecanismo de acción, tienen una toxicidad cutánea que suele ser de moderada a leve. Su acción no es curativa, pues no elimina el tumor, solamente retrasa su crecimiento y mejora las expectativas de vida en los pacientes.
mAb Tipo 2	Impide que se formen vasos sanguíneos que provea a las células tumorales, por tal motivo se dirige contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF).
mAb Tipo 3	Evita la reacción química de varias quinasas (enzimas que regulan la actividad de otras proteínas y de células involucradas en el crecimiento y progresión del tumor), la formación del microambiente del estroma y progresión de la enfermedad, dirigiéndose hacia las proteínas involucradas en el crecimiento tumoral.

Cuadro 2.3: Caracterización mAb.

2.2.3. Estadísticas importantes

A partir de los temas expuestos anteriormente, se evidencia la importancia del uso de los modelos matemáticos en la descripción del crecimiento de tumores cancerígenos,

²Cetuximab y Panitumumab, Bevacizumab y Regorafenib (mAb Tipo 1, 2 y 3).

ahora, por medio de los siguientes datos estadísticos, se desea sensibilizar al lector ante la incidencia del cáncer colorrectal en la población actual.

Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer [Society, 2017], el CCR es el tercero con mayor cantidad de diagnósticos sobre la población de los Estados Unidos, esperando que para el 2018 se detecten 97.220 casos nuevos de cáncer de colon y 43.030 casos nuevos de cáncer de recto, además se estima alrededor de 50.630 decesos. En general, el riesgo de padecer CCR en el transcurso de la vida es de aproximadamente 4.7% para los hombres y de 4.4% para las mujeres. En relación con la tasa de mortalidad a causa de CCR ha disminuido, y esto se supone debido a la temprana detección de crecimientos anormales de tejido, pólipos colorrectales, que se extirpan antes de que se transformen en cáncer o se detectan más temprano cuando es más fácil tratar la enfermedad. Además, el tratamiento del CCR ha mejorado durante las últimas décadas, entre ellos el uso de mAb [Conexión, 2018], dada su contribución en la distinción de células cancerosas, la mejora en la clasificación del paciente por Estadio y la identificación de los pacientes que requieren de un tratamiento más agresivo, ésto a nivel mundial.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012, el cáncer fue la segunda causa de muerte en Colombia con un 17% de muertes sobre la población total, lo que corresponde a 8,1 millones de decesos, cifra que ascendió a 8,8 millones en el año 2015 [OMS, 2018], siendo los cánceres asociados al sistema respiratorio los más letales con más de 1.6 millones de muertes, seguido por los cánceres en el hígado, colon y recto, y estómago con 788 mil, 774 mil y 753 mil fallecimientos respectivamente; mientras que los cánceres de mama, esófago, páncreas, próstata y linfomas disminuyeron con menos de 500 mil casos cada uno, [Tiempo, 2018]. En particular, según el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se reportaron en Colombia para el periodo 2002-2006, se detectaron 2055 casos de CCR, de los cuales 447 fueron en Bogotá, para el año 2009, 312 casos se reportaron en la misma ciudad [INC, 2013]. Estudios presentados por La Liga Contra el Cáncer [LCC, 2016], afirman que el CCR es el cuarto cáncer más frecuente en Colombia, también la cuarta causa de mortalidad por cáncer en nuestro país, además, se estima que cada año aparecen aproximadamente 5.663 casos nuevos, calculando alrededor de 3.207 decesos por esta enfermedad, considerando un número de 14105 casos nuevos en el 2017. Finalmente, El Fondo Colombiano de Alto Costo en [FCDEDAC, 2018] presenta un registro de las personas diagnosticadas con CCR,

según el cual fue el tercer tipo de cáncer con mayor número de casos reportados para los hombres y el sexto para las mujeres, con un total de 15744 casos para ambos sexos, de los cuales 2605 fueron diagnosticados al corte de enero de 2017. Un total de 1802 personas fallecieron con este diagnóstico.

2.2.4. Formación y crecimiento del cáncer

El proceso de formación de tejidos en el organismo se basa en un esquema jerárquico, tal que las células madre se ubican en la cúspide del mismo, a partir de las cuales se forman células que se expanden precipitadamente con la intención de adecuar la función del órgano. Lo anterior puede ser aplicado a la formación de tumores, donde las células presentan diferentes características funcionales en base a su proliferación y diferenciación, denominándose a esta característica como **heterogenicidad tumoral** [Ramirez, 2014]. En el caso particular del CCR, existe un nivel alto de heterogenicidad tumoral, ya que presentan alteraciones moleculares diferentes, permitiendo la identificación de varias vías genéticas para su proliferación, entre ellas y las más comunes se encuentran, la inestabilidad cromosómica que se caracteriza por la acumulación de anormalidades cromosómicas, la inestabilidad microsatelital que se origina por un error en el sistema de reparación de bases mal apareadas, generando un aumento en el número de mutaciones; y finalmente la inestabilidad caracterizada por cambios epigenéticos en el ADN, que inactivan la expresión génica por la metilación (proceso por el cual se modifica la función del ADN cuando se encuentra en el gen promotor generalmente actúa para reprimir la transcripción génica) de los promotores de determinados genes o por cambios en el patrón de metilación de proteínas como las histonas [Palacio and Munetón, 2012].

De esta manera se ha descrito el proceso de proliferación de tumores cancerígenos, también de diversos oncogenes y genes supresores tumorales que participan en la iniciación y progresión de los mismos. A partir de estos estudios se han establecido dos modelos generales para explicar los patrones de proliferación celular dentro del tumor, ver Figura 2.4:

1. Modelo Determinista: el tumor inicia a partir de una Célula Madre Cancerígena (CMC), la cual genera a su vez células tumorales así como CMC, mediante división asimétrica.

2. Modelo Estocástico: se inicia el tumor al adquirir las células tumorales por sucesivas alteraciones genéticas y estas, a su vez, mediante evolución clonal, generan clones dominantes con propiedades de CMC mediante división simétrica.

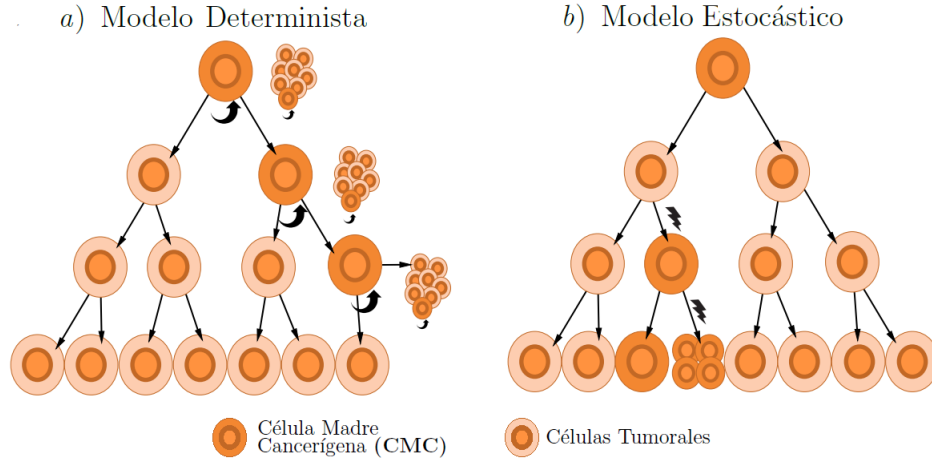


Figura 2.4: Modelos de formación del cáncer. [Ramirez, 2014]

2.3. Modelos matemáticos del crecimiento de células cancerígenas del colon y recto

2.3.1. Modelo determinista

En los modelos deterministas, el tumor es formado a partir de CMC, encargadas también de su progresión, siendo ésta una característica exclusiva de dichas células, que además tienen la capacidad de producir células hijas que al diferenciarse conceden heterogenicidad tumoral. Este modelo se basa en dos hechos, el primero sería la capacidad de las células madre (CM) para acumular alteraciones genéticas debido a su prolongada vida ya que se ha estimado que es necesario que se den entre tres y seis eventos oncogénicos para que una célula normal adquiriera un fenotipo maligno. La segunda razón sería que tanto CMC como CM poseen capacidad de autorenovación [WC and RA, 2002].

A continuación, se hace referencia al modelo determinista propuesto por L.G. De Pillis

[Pillis et al., 2014], en el que además de proponer un modelo con las características referenciadas anteriormente, plantea la progresión del CCR bajo la terapia de mAb, siendo éste un referente para la posterior formulación de un modelo desde la perspectiva estocástica.

2.3.2. El modelo determinista de L.G. De Pillis y su respuesta a la terapia con mAb

Con el objetivo de establecer un modelo determinista de crecimiento del CCR y contribuir en la comprensión de la manera de incorporar mAb en el tratamiento del CCR, el modelo presentado por L.G. De Pillis en [Pillis et al., 2014]³ muestra un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, que modela el crecimiento de un tumor colorrectal, sus interacciones con el sistema inmunológico del paciente y dos opciones de tratamiento: un fármaco de quimioterapia y un tratamiento con mAb Tipo 1, ambos permitidos y utilizados en Colombia [García et al., 2013],[Foundation, 2014]. Además, a partir de este modelo se realizan simulaciones de ensayos clínicos sobre cohortes de pacientes virtuales con tasas de respuesta variables, y validan los resultados frente a los datos de ensayos clínicos publicados en la literatura especializada.

El siguiente es el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales propuesto por L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014], por medio del cual se describe el crecimiento tumoral en el caso colorectal ante tratamientos con quimioterapia y el uso de anticuerpos monoclonales (mAb):

1. $\frac{dT}{dt} = \alpha T (1 - bT) - \left(c + \xi \frac{A}{h_1 + A} \right) NT - DT - (K_T + K_{AT}A) (1 - e^{-\delta_T M}) T - \psi AT$
donde $D = d \frac{(L/T)^I}{s + (L/T)^I}$
2. $\frac{dN}{dt} = eC - fN - \left(p + P_A \frac{A}{h_1 + A} \right) NT + \frac{p_N NI}{g_N + I} - K_N (1 - e^{-\delta_N M}) N$
3. $\frac{dL}{dt} = \frac{\theta mL}{\theta + I} + j \frac{T}{k + T} L - qLT + (r_1 N + r_2 C) T - \frac{uL^2 CI}{k + I} - K_L (1 - e^{-\delta_L M}) L + \frac{p_I LI}{g_I + I}$
4. $\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C (1 - e^{-\delta_C M}) C$
5. $\frac{dM}{dt} = -\gamma M + \nu_M(t)$

³A su vez, modificación del modelo presentado por L.G. De Pillis en [Pillis et al., 2009], trabajo en el cual no se consideraba el uso de tratamientos.

$$6. \frac{dI}{dt} = -\mu_I I + \phi C + \frac{\omega LI}{\zeta + I}$$

$$7. \frac{dA}{dt} = -\eta A - \lambda T \frac{A}{h_2 + A} + V_A(t)$$

Cada una de éstas ecuaciones describe la evolución temporal de una de las variables del sistema, que a su vez son categorizadas como: poblaciones celulares, medicamentos y citocinas, y tratamientos.

- Poblaciones Celulares

$T(t)$ = población total de células tumorales;

$N(t)$ = la concentración de células NK por litro de sangre (células/L);

$L(t)$ = la concentración de linfocitos T citotóxicos ($CD8^+$) por litro de sangre (células / L);

$C(t)$ = la concentración de linfocitos por litro de sangre, sin incluir células NK y Células activos $CD8^+T$ (células / L).

- Medicamentos y citocinas

$M(t)$ = concentración de quimioterapia por litro de sangre (mg/L);

$I(t)$ = concentración de interleuquina por litro de sangre (IU/litro);

$A(t)$ = concentración de anticuerpos monoclonales por litro de sangre (mg/litro);

Lo anterior teniendo en cuenta que los tratamientos utilizados en el estudio son el medicamento quimioterapéutico ⁴, y mAb Tipo 1.

- Tratamientos

$\nu_M(t)$ = cantidad de irinotecán inyectado por día por litro de sangre (mg/litro por día);

$\nu_A(t)$ = cantidad de anticuerpos monoclonales inyectados por día por litro de sangre (mg/litro)

⁴Irinotecan (CPT11)

Algunos de los resultados obtenidos por el modelo matemático aquí propuesto son:

1. Los tumores colorrectales pueden tener una gran variedad de mutaciones, y algunas de estas mutaciones limitan la capacidad de la medicación para funcionar completamente.
2. De acuerdo a las simulaciones realizadas, para pacientes virtuales que reciben monoterapia con mAb, las tasas de respuesta del nivel de la población resultantes son cuantitativamente muy cercanas a las tasas informadas de ensayos clínicos presentados en [Vincent Jr. De Vita and Rosenberg, 2000], [D Cunningham and Siena, 2004] y [Lenz, 2007].
3. Las tasas de respuesta de simulación para la quimioterapia con irinotecán fueron más bajas que las tasas de respuesta informadas clínicamente.
4. Para las terapias combinadas, la población de tumores respondió demasiado bien a la medicación a corto plazo, aunque a largo plazo, las respuestas simuladas coincidieron bien con las tasas de respuesta experimental. La excesiva capacidad de respuesta a corto plazo podría ser causada por imprecisiones en los parámetros del modelo o por diferencias de tiempo en las tasas de respuesta informadas. Una posible inexactitud en el modelo es que la variabilidad en las respuestas tumorales a la medicación puede no ser representada con precisión por las variables aleatorias.
5. Los tumores que no son destruidos por un medicamento tienen menos probabilidades de responder a otro medicamento, como las células en el centro del tumor, a las cuales los medicamentos tendrían un acceso limitado.
6. Debido a que los mAb y los medicamentos de quimioterapia generalmente tienen objetivos y mecanismos muy diferentes, una mutación que cause que el tumor sea refractario a un medicamento no necesariamente hará que sea refractario al otro, pero es posible.

En general, el modelo ofrece una predicción cualitativamente satisfactoria de los resultados probables para varios programas de dosificación.

Además de las variables en discusión, el modelo involucra una serie de parámetros y términos con relevancia biológica, que permiten rastrear la población de celular tumor-

rales, la concentración de células NK y la concentración de linfocitos, entre otros.

2.4. Modelo estocástico

En los modelos estocásticos, es la célula somática ⁵, la que presenta una mutación y de ella, a través de un proceso de división no controlada se van acumulando nuevas alteraciones genéticas que otorgan a esta célula una ventaja proliferativa, hasta alcanzar el estado de célula tumoral [Ramirez, 2014], también se tiene en cuenta que, cualquier célula tumoral puede dar lugar a un nuevo cáncer, pero la división de esa célula (requisito para que regenere el tumor) es algo poco probable. Cada célula del tumor comparte inicialmente las mismas características y puede formar nuevos tumores primarios, produciéndose la acumulación de eventos tanto a nivel genético y epigenético que dan lugar a la progresiva selección de subclones cada vez más agresivos, siendo estos subclones los responsables de la heterogenicidad tumoral. De esta manera, las variables y parámetros que se consideren para su descripción, poseerán una naturaleza aleatoria.

En la siguiente sección se definen los conceptos teóricos que permiten la formulación del modelo estocástico.

2.4.1. Variable estocástica

Una variable estocástica es un objeto X definido por:

1. Un conjunto de posibles resultados, denominado como ***rango, conjunto de estados, espacio de muestreo o espacio de fases.***
2. Una distribución de probabilidades sobre este conjunto.

Si X es una variable estocástica que puede tomar un conjunto numerable de valores $\{x_1, x_2, \dots\}$, podemos asignar a cada x_i una probabilidad $f(x_i)$. Esta distribución de probabilidades no puede tomar valores negativos, y debe cumplir la condición de

⁵Célula del cuerpo excepto los espermatozoides y óvulos.

normalización

$$\sum_i f(x_i) = 1 \quad (2.1)$$

(sumando todas las x_i posibles).

Cuando la variable X puede tomar valores continuos, la distribución debe ser una función continua a trozos, de modo que la probabilidad de tener un valor $a \leq X \leq b$, sea el área bajo la curva $f_X(x)$ en ese intervalo:

$$P(a \leq X \leq b) = \int_a^b f_X(x) dx . \quad (2.2)$$

En este caso, $f_X(x)$ se denomina densidad de probabilidad de X , y como en el caso discreto debe cumplirse $f_X(x) \geq 0$ además de la condición de normalización

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_X(x) dx = 1 \quad (2.3)$$

donde la integración debe extenderse sobre todo el rango de valores posibles para X .

2.4.2. Procesos estocásticos

Definida una variable estocástica X , una infinidad de variables estocásticas pueden derivarse de ella, esto es, cualquier cantidad Y puede definirse como función de X , también pueden ser funciones de una variable adicional t (en la mayoría de casos t se considera como el tiempo):

$$Y_X(t) \equiv f(X, t). \quad (2.4)$$

Se define, entonces, a (2.4) como ***un proceso estocástico***. Es posible reescribir como $Y_X(t) = f(x, t)$, lo que representa la realización del proceso.

2.4.3. Proceso de Márkov

El uso de procesos de Márkov en la descripción del crecimiento de células cancerígenas, contribuye en la investigación biomédica al permitir estudiar su evolución temporal, partiendo del conocimiento del estado actual del tumor.

Definido como un proceso estocástico, el proceso de Márkov, cumple con la propiedad que para cualquier conjunto de tiempos sucesivos ($t_1 < t_2 < \dots < t_n$), la densidad

de probabilidad condicional al tiempo t_n , para una variable estocástica Y , dados los valores y_1 a t_1 , hasta y_{n-1} a t_{n-1} está unívocamente determinado y no está afectado por el conocimiento de los valores a tiempos anteriores t_{n-1} , [Revelli, 2003], esto es :

$$P(y_n, t_n | y_1, t_1; y_2, t_2; \dots y_{n-1}, t_{n-1}) = P(y_n, t_n | y_{n-1}, t_{n-1}),$$

en donde la probabilidad $P(y_n, t_n | y_{n-1}, t_{n-1})$ se denomina **probabilidad de transición**, de la cual se puede construir toda la jerarquía de este proceso, por ejemplo:

$$\begin{aligned} P_3(y_1, t_1; y_2, t_2; y_3, t_3) &= P_2(y_1, t_1; y_2, t_2) P(y_3, t_3 | y_2, t_2), \\ &= P_1(y_1, t_1) P(y_3, t_3 | y_2, t_2) P(y_2, t_2 | y_1, t_1). \end{aligned}$$

Integrando esta ecuación sobre la variable y_2 y teniendo en cuenta que $(t_1 < t_2 < t_3)$ se tiene

$$P_2(y_1, t_1; y_3, t_3) = P_1(y_1, t_1) \int P(y_3, t_3 | y_2, t_2) P(y_2, t_2 | y_1, t_1) dy_2,$$

dividiendo ambos términos de esta ecuación por $P_1(y_1, t_1)$ y por la definición de probabilidad condicionada, se tiene

$$P(y_3, t_3 | y_1, t_1) = \int P(y_3, t_3 | y_2, t_2) P(y_2, t_2 | y_1, t_1) dy_2, \quad (2.5)$$

esta expresión recibe el nombre de ecuación de **Chapman-Kolmogorov**, es una identidad que deben satisfacer las probabilidades de transición para cualquier proceso de Márkov. En esta identidad el orden de tiempos es esencial, tal que t_2 debe estar entre t_1 y t_3 .

El proceso de Márkov está completamente determinado por las probabilidades $P_1(y_1, t_1)$ y $P(y_2, t_2 | y_1, t_1)$ porque toda la jerarquía $P_n(y_1, t_1; y_2, t_2; \dots; y_n, t_n)$ puede ser construida desde estas dos cantidades antes mencionadas. Estas funciones no pueden elegirse de manera arbitraria, además deben cumplir con las siguientes dos identidades, [Revelli, 2003]:

1. La ecuación de Chapman - Kolmogorov, (2.5).
2. La relación trivial (Bayes y propiedad jerárquica)

$$P_1(y_2, t_2) = \int P(y_2, t_2 | y_1, t_1) P_1(y_1, t_1) dy_1.$$

Recíprocamente si dos funciones no negativas $P_1(y_1, t_1)$ y $P(y_2, t_2 | y_1, t_1)$ cumplen con estas dos condiciones de consistencia, entonces definen unívocamente un proceso de Márkov.

2.4.4. La ecuación maestra

La ecuación maestra es una forma equivalente de la ecuación de Chapman-Kolmogorov (2.5) para los procesos de Márkov. Sin embargo, trabajar con la ecuación maestra resulta más fácil y está más directamente relacionada con los conceptos de sistemas físicos. Sea un proceso de Márkov caracterizado por la $P_1(y_1, t_1)$ y una probabilidad de transición T_τ . La ecuación maestra es una ecuación diferencial obtenida en el límite para diferencias temporales pequeñas (τ'). Para estos tiempos se muestra en [van Kampen, 1993] que $T_\tau(y_2|y_1)$ tiene la forma

$$T_{\tau'}(y_2|y_1) = (1 - \alpha_0(\tau'))\delta(y_2 - y_1) + \tau'W(y_2|y_1) + O(\tau'), \quad (2.6)$$

donde $W(y_2|y_1)$ es la probabilidad de transición por unidad de tiempo. El coeficiente $1 - \alpha_0(\tau')$ es la probabilidad que ninguna transición suceda durante el intervalo temporal τ' , lo que implica que

$$\alpha_0(y_1) = \int W(y_2|y_1)dy_2 \quad (2.7)$$

el término $\delta(y_2 - y_1)$ corresponde a la condición $P(y_2, t_1)$, con un error en el calculo de $O(\tau')$. Ahora, se reescribe la ecuación (2.5) en términos de (2.6), obteniendo

$$T_{\tau+\tau'} = (1 - \alpha_0W(y_3)\tau')T_\tau(y_3|y_2) + \tau' \int W(y_3|y_2)T_\tau(y_2|y_1)dy_2,$$

dividiendo esta ecuación entre τ' ,

$$\frac{T_{\tau+\tau'}}{\tau'} = \frac{(1 - \alpha_0W(y_3)\tau')T_\tau(y_3|y_2) + \tau' \int W(y_3|y_2)T_\tau(y_2|y_1)dy_2}{\tau'},$$

tomando el límite a cero de esta cantidad y usando la ecuación (2.7), se obtiene

$$\frac{\partial}{\partial \tau} P(y, t) = \int W(y|y')P(y', t) - W(y'|y)P(y, t)dy' \quad (2.8)$$

en donde $P(y, t) \equiv T_\tau(y_3|y_1)$.

La ecuación (2.8) resulta ser la forma diferencial de la ecuación de Chapman-Kolmogorov y se le llama ecuación maestra [Revelli, 2003].

Si el rango de Y es un espacio discreto con índices n , entonces la ecuación (2.8) puede escribirse como

$$\frac{dp_n(t)}{dt} = \sum_{n'} (W_{nn'}p_{n'}(t) - W_{n'n}p_n(t)). \quad (2.9)$$

La ecuación maestra es una ecuación de balance para las probabilidades en los diferentes estados n . El primer término de esta ecuación indica una ganancia del estado n debido

a las transiciones desde los estados n' . El segundo término representa la pérdida de probabilidad debido a las transiciones desde el estado n a los restantes estados n' . Dicha ecuación es válida para la probabilidad de transición y para tiempos pequeños τ , en un proceso de Márkov estacionario.

2.4.5. La ecuación de Fokker-Planck

La ecuación de Fokker-Planck es un tipo de ecuación maestra la cual es utilizada como un modelo para procesos Márkovianos más generales, describe la evolución temporal de la función de densidad de probabilidad de la velocidad de una partícula bajo la influencia de fuerzas de arrastre y fuerzas aleatorias. Esta ecuación surge a partir de considerar a la probabilidad de transición por unidad de tiempo (W), como un operador diferencial de segundo orden

$$\frac{\partial P(y, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial y} A(y)P(y, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} B(y)P(y, t). \quad (2.10)$$

Es importante destacar que el rango de la variable estocástica Y tiene que ser necesariamente continuo. Los coeficientes $A(y)$ y $B(y)$ son en principio funciones diferenciables y con la sola restricción que $B(y) > 0$.

Por definición, la ecuación de Fokker-Planck es siempre una ecuación lineal. En particular, si A es una función lineal de y , y B es una constante se tiene

$$\frac{\partial P(y, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial y} (A_0 + A_1 y)P(y, t) + \frac{B_0}{2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} P(y, t). \quad (2.11)$$

Si $A_1 < 0$ el proceso de Márkov estacionario determinado por esta ecuación es un proceso de ***Ornstein-Uhlenbeck***, que permite modelar la velocidad del movimiento difuso de una partícula en intervalos de tiempo pequeños.

De esta manera finaliza la presentación de los conceptos y formalismos matemáticos pertinentes para la posterior formulación del modelo estocástico que permita la descripción del crecimiento de células cancerígenas ubicadas en el colon y su comportamiento ante terapias con mAb.

Capítulo 3

Modelo estocástico. El caso del Cáncer Colorrectal y su respuesta a la terapia con Anticuerpos Monoclonales

3.1. Caracterización del modelo

En el presente capítulo se toma como referencia el modelo presentado por [Castellanos et al., 2009] en su trabajo titulado “*Fluctuaciones aleatorias en la acción quimioterapéutica sobre tumores cancerosos*”, en el que se propone como metodología de trabajo, el planteamiento de una ecuación maestra para un sistema físico compuesto por un tumor cancerígeno pequeño bajo el tratamiento con químicos tóxicos que afecten la supervivencia de las células cancerígenas, tal que bajo el desarrollo Van Kampen [van Kampen, 1993], se realiza la separación del modelo, verificando la parte macroscópica y microscópica del sistema, encontrando la existencia de dos cuencas: paciente saludable y resultado fatal, donde el incremento de la acción quimioterapéutica puede modificar el resultado fatal por paciente saludable. Microscópicamente, se observa la reaparición de la enfermedad. Su formulación matemática permite la aplicación, no sólo a la acción quimioterapéutica, sino también a otro tipo de terapias, siempre y cuando sean conocidas las tasas de transición de las mismas.

Por lo anterior, en el presente capítulo y en función de dar cumplimiento a nuestros objetivos, se plantea un sistema general para una pequeña porción del tumor conformado por dos tipos de poblaciones, células cancerígenas y mAb, tal que sus densidades puedan ser consideradas como independientes y el modelo tratado como no espacial. Los nacimientos y defunciones de ambos tipos de células se tratan por procesos de un paso, considerando ocho probabilidades de transición activas posibles y una de transición pasiva (Cuadro 3.1), posteriormente se presenta la ecuación maestra y se modela el efecto del tratamiento, en este caso la terapia con mAb, para ello se hace uso del desarrollo Ω de van Kampen [van Kampen, 1993], [McKane, 2004] y así separar el modelo de manera macroscópica y microscópica. Macroscópicamente, se observa el comportamiento de las células cancerígenas ante el tratamiento con mAb. De esta manera, se propone un nuevo escenario, en virtud de observar los resultados que del mismo pueden surgir y contrastar con otros obtenidos en estudios similares, desde un enfoque estocástico.

3.1.1. Obtención de la ecuación maestra

Tomando como referencia a [Castellanos et al., 2009] y bajo las variaciones anteriormente nombradas, sean dos especies de poblaciones, células cancerígenas y mAb, A y B respectivamente. Si al tiempo t , hay $\{N, M\}$ individuos de $\{A, B\}$, la ecuación maestra que satisface la probabilidad $P(N, M, t)$ de encontrar los números (N, M) de individuos si se realiza un conteo de cada especie en el instante t , se obtiene asegurando que:

1. Por conservación de la probabilidad, debe ser igual a la suma de nueve probabilidades de proceso de un paso que permiten alcanzar el estado (N, M) en el instante $t + \Delta t$ y que pueden ocurrir en el intervalo $(t, t + \Delta t)$, con una tasa de transición por unidad de tiempo (TTUT). En el Cuadro 3.1, se presentan los estados físicos del sistema en un instante t dado, además de la caracterización de las poblaciones A y B , según la TTUT, y sus respectivas probabilidades.
2. Cada probabilidad relaciona dos eventos compuestos, la probabilidad que el sistema esté en el instante t , y la probabilidad de ocurrencia a una transición. De las nueve probabilidades, Cuadro 3.1, las primeras ocho se concideran como transiciones activas, siendo la última pasiva, debido a que en ésta el sistema permanece

en el mismo estado durante todo el intervalo; sumando las primeras e igualándolas a la pasiva

$$D_{M-1} + g_{M-1} + d_{M-1} + R_{M-1} + f_{M-1} + r_{M-1} + F_{M-1} + G_{M-1} = H$$

reemplazando las probabilidades establecidas para cada estado físico en t , que se presentan en el Cuadro 3.1

$$\begin{aligned} P(N-1, M-1)D_{M-1}\Delta t + P(N, M-1)g_{M-1}\Delta t + P(N+1, M-1)d_{M-1}\Delta t + P(N+1, M)R_{N+1}\Delta t \\ + P(N+1, M+1)f_{M+1}\Delta t + P(N, M+1)r_{M+1}\Delta t + P(N-1, M+1)F_{M+1}\Delta t + P(N-1, M)G_{N-1}\Delta t = P(N, M, t+\Delta t)[1 - (D_M + g_M + d_M + R_N + f_M + r_M + F_M + G_N)\Delta t] \end{aligned}$$

y tomando el límite $\Delta t \rightarrow 0$, se obtiene la ecuación maestra general:

$$\frac{\partial P(N, M, t)}{\partial t} = \hat{\mathcal{L}}P(N, M, t). \quad (3.1)$$

De la ecuación maestra (2.6), se tiene que $\hat{\mathcal{L}}$ corresponde a la expresión

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{L}} = (\varepsilon_N^{-1}\varepsilon_M^{-1} - 1)D_M + (\varepsilon_M^{-1} - 1)g_M + (\varepsilon_N\varepsilon_M^{-1} - 1)d_M + (\varepsilon_N - 1)R_N + (\varepsilon_N\varepsilon_M - 1)f_M \\ + (\varepsilon_M - 1)r_M + (\varepsilon_N^{-1}\varepsilon_M - 1)F_M + (\varepsilon_N^{-1} - 1)G_N \end{aligned}$$

con las TTUT $D_M, g_M, d_M, R_N, f_M, r_M, F_M]$ y G_M para cada una de las poblaciones, y definiendo los operadores de paso como $\varepsilon_N^{\pm 1}W(N, M) = W(N \pm 1, M)$ y $\varepsilon_M^{\pm 1}W(N, M) = W(N, M \pm 1)$, con W , una función arbitraria. Como se presentó en la sección 2.4.4, ésta es la ecuación de balance para las probabilidades en los diferentes instantes t .

3.1.2. Estado Macroscópicos

De acuerdo a [van Kampen, 1993]: “La pregunta del físico, sin embargo, es si puede encontrar un pequeño conjunto de variables cuyo comportamiento en el tiempo se pueda describir como un proceso de Markov de componentes múltiples. El bien conocido, pero aún milagroso, hecho experimental es que esto es así para la mayoría de los sistemas de muchos cuerpos en la naturaleza. Por supuesto, tal descripción es, en el mejor de los casos, aproximada y restringida a un nivel macroscópico de partículas granuladas.

Esta reducción a un número mucho menor de variables se denomina **contracción** o **proyección**, pero la justificación de esta aproximación involucra los problemas fundamentales de la mecánica estadística y aún es tema de muchas discusiones”.

Por lo anterior, se hace uso de la expansión de van Kampen [van Kampen, 1993], [McKane, 2004], tal que se acorta el espacio de estados en dos, el macroscópico que permite describir la evolución del CCR de acuerdo a la teoría presentada en la sección 2.2.4 y definir la parte determinista de la conducta del sistema y el microscópico que se relaciona con el espacio de fluctuaciones aleatorias, siendo el primero de éstos el de mayor interés para el presente trabajo. El proceso a seguir es:

1. Se define E como el número de espacios vacíos para el sistema, tal que Ω se considera como el tamaño poblacional total, definido como $\Omega = N + M + E$.
2. Se definen las densidades poblacionales, entendidas como la parte macroscópica más otra microscópica (discretizando):

$$n = \frac{N}{\Omega} = \psi + \frac{1}{\sqrt{\Omega}}\eta, \quad m = \frac{M}{\Omega} = \phi + \frac{1}{\sqrt{\Omega}}\xi,$$

siendo ψ y ϕ las partes macroscópicas, η y ξ las microscópicas de las poblaciones de células cancerígenas y de las mAb, respectivamente.

3. El efecto del operador de paso $\varepsilon_N^{\pm 1}$ sobre el número de individuos N , es:

$$\varepsilon_N^{\pm 1} N = \varepsilon_N^{\pm 1} (\Omega\phi + \sqrt{\Omega}\eta) = \Omega_\phi + \sqrt{\Omega} \left(\eta \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \right)$$

teniendo presente que la relación es similar para M

$$\varepsilon_M^{\pm 1} M = \varepsilon_M^{\pm 1} (\Omega\psi + \sqrt{\Omega}\xi) = \Omega_\psi + \sqrt{\Omega} \left(\xi \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \right).$$

4. Descomponer las TTUT en dos factores

$$\begin{aligned} D_M &= \Omega D_\xi^{(1)} + \sqrt{\Omega} D_\xi^{(0)} \\ G_N &= \Omega G_\eta^{(1)} + \sqrt{\Omega} G_\eta^{(0)}, \dots \end{aligned} \tag{3.2}$$

5. Se calcula la ecuación de Fokker-Planck para las fluctuaciones aleatorias después de un reacomodo, [Castellanos et al., 2009], sustituyendo a P por Π y a $\partial P / \partial t$ por $d\Pi / dt$, denotando a $\eta = q_1$, $\xi = q_2$ y $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$, resultando:

$$\frac{\partial \Pi(\mathbf{q})}{\partial t} = -\sum_{\mu=1}^2 \frac{\partial [A_\mu(\psi, \phi, q_1, q_2) \Pi(\mathbf{q})]}{\partial q_\mu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^2 \sum_{\nu=1}^2 \frac{\partial [D_{\mu\nu}(\psi, \phi) \Pi(\mathbf{q})]}{\partial q_\mu \partial q_\nu} \tag{3.3}$$

Cuadro 3.1: Caracterización de las poblaciones A y B , según la TTUT, y sus probabilidades.

Estado físico en t	Característica	TTUT	Probabilidades
1. $(N - 1, M - 1)$	Incremento en cada una de las especies.	D_{M-1}	$P(N - 1, M - 1)D_{M-1}\Delta t$
2. $(N, M - 1)$	Incremento en la especie B .	g_{M-1}	$P(N, M - 1)g_{M-1}\Delta t$
3. $(N + 1, M - 1)$	Reducción de una unidad en el número de individuos de la especie A , y un aumento de igual cantidad para B .	d_{M-1}	$P(N + 1, M - 1)d_{M-1}\Delta t$
4. $(N + 1, M)$	La especie A disminuye su número de individuos en una unidad.	R_{N+1}	$P(N + 1, M)R_{N+1}\Delta t$
5. $(N + 1, M + 1)$	Disminución de un individuo en cada una de las especies.	f_{M+1}	$P(N + 1, M + 1)f_{M+1}\Delta t$
6. $(N, M + 1)$	Disminución de un individuo de la especie B .	r_{M+1}	$P(N, M + 1)r_{M+1}\Delta t$
7. $(N - 1, M + 1)$	Aumento y disminución de una unidad en las especies A y B , respectivamente.	F_{M+1}	$P(N - 1, M + 1)F_{M+1}\Delta t$
8. $(N - 1, M)$	La especie A aumenta su población en un individuo.	G_{N-1}	$P(N - 1, M)G_{N-1}\Delta t$
9. (N, M)	El sistema permanece en el mismo estado durante todo el intervalo $(t, t + \Delta t)$	H	$P(N, M, t + \Delta t)[1 - (D_M + g_M + d_M + R_N + f_M + r_M + F_M + G_N)\Delta t]$

6. La parte macroscópica de la descripción se obtiene comparando los lados izquierdo y derecho a orden Ω . Multiplicando por una funcion arbitraria, pero integrable, $\Lambda(\eta, \xi)$, e integrando respecto a $d\eta d\xi$, se obtiene

$$\begin{aligned} - \int_V d\eta d\xi \frac{\partial \Lambda(\eta, \xi)}{\partial \eta} \Pi \frac{d\psi}{dt} - \int_V d\eta d\xi \frac{\partial \Lambda(\eta, \xi)}{\partial \xi} \Pi \frac{d\phi}{dt} \\ = \int_V d\eta d\xi \frac{\partial \Lambda(\eta, \xi)}{\partial \xi} [(D_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)} - d_\xi^{(1)} - R_\eta^{(1)} - f_\xi^{(1)})] \Pi \\ + \int_V d\eta d\xi \frac{\partial \Lambda(\eta, \xi)}{\partial \eta} [(D_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)} - d_\xi^{(1)} - R_\eta^{(1)} - f_\xi^{(1)})] \Pi, \end{aligned}$$

con V el espacio de fluctuaciones. La frontera de V se denota como ∂V , de tal manera que Π se anula en ∂V . Integrando por partes y haciendo $\Lambda(\eta, \xi) = \eta$ y $\Lambda(\eta, \xi) = \xi$, se obtienen respectivamente, las ecuaciones macroscópicas, donde $\langle \dots \rangle$ es un promedio sobre las densidades de probabilidad $\Pi(\eta, \xi)$.

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{d\psi}{dt} \right\rangle &= \langle D_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)} - d_\xi^{(1)} - R_\eta^{(1)} - f_\xi^{(1)} \rangle, \\ \left\langle \frac{d\phi}{dt} \right\rangle &= \langle D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} - f_\xi^{(1)} - r_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} \rangle. \end{aligned} \tag{3.4}$$

3.2. El modelo

Se realiza una modificación al modelo planteado en [Castellanos et al., 2009] tal que algunas de las células del sistema inmune se transformarán en células plasmáticas y empiezan a producir anticuerpos que se unirán al antígeno. Cada célula produce un solo tipo de anticuerpo, así diferentes linfocitos producirán anticuerpos estructuralmente diferentes que se unirán a distintas partes del antígeno. Por tanto se considera la producción automática de mAb del ser vivo y se renuevan cuando se está envejeciendo; ante la presencia de agentes extraños, su producción debe incrementarse, pero en cambio, cuando se trata de un ser vivo muy debilitado, esta producción tiende a disminuir junto con el deterioro del resto de signos vitales.

De lo anterior se propone, un modelo relacionado con el tratamiento del CCR con mAb, cuya aplicación se realiza en la región donde vive el tumor, considerado lo suficientemente pequeño, tal que el modelo resulte ser no dependiente del espacio, lo que implica que, aunque el tumor ocupe un volumen V_t en el cuerpo del paciente, se estudiará la incidencia del tratamiento en una porción de este tumor cuyo volumen sea $V_p \ll V_t$.

1. La porción de tumor se modela como si estuviera dividida en Ω cajas tan pequeñas que solamente caben 1 o 0 células.
2. N de las cajas contiene una célula cancerígena, M cajas contiene un mAb y E están vacías. La sección vacía constituye un espacio para la reproducción de las especies.
3. Los fenómenos de reproducción y defunción de individuos interactuantes en el modelo involucran tres clases de eventos compuestos en los cuales participan: dos individuos (**clase 1**), un individuo (**clase 2**), o tres individuos (**clase 3**), con probabilidades respectivas, P , Q y $1 - P - Q$. Los espacios vacíos serán tratados como una tercera especie y se supone que los individuos participan con la misma probabilidad.

En los siguientes apartados se exponen los procesos relacionados con los tres eventos compuestos.

4. Procesos relacionados con los eventos compuestos de clase 1:

- Proceso número 2: participa un individuo de la especie B y un espacio vacío (E), denotado como $B + E \longrightarrow B + B$, que corresponde a la producción de mAb. Su probabilidad es

$$g_{M-1} = 2p\tilde{b}_2 \frac{M}{\Omega} \frac{\Omega - N - M}{\Omega - 1} \quad (3.5)$$

donde el factor 2 surge de la equivalencia de que aparezca $B + E$ o $E + B$. Donde \tilde{b}_2 es la tasa de transición del proceso.

- Proceso número 3: con tasa de transición \tilde{c}_{12} , ocurre una muerte de la especie A asociada a un nacimiento de la especie B , tal que $B + A \longrightarrow B + B$. Corresponde a la producción de mAb activada por la detección de células cancerígenas. Su probabilidad es

$$d_{M-1} = 2p\tilde{c}_{12} \frac{M}{\Omega} \frac{N}{\Omega - 1}. \quad (3.6)$$

Con tasa de transición para el proceso, \tilde{c}_{12} es la.

- Proceso número 8: con tasa de transición \tilde{b}_1 , ocurre un nacimiento de la especie A , siempre que exista un espacio vacío disponible: $A + E \longrightarrow A + A$.

Corresponde a la reproducción de células cancerígenas. La probabilidad asociada con este proceso es:

$$G_{N-1} = 2p\tilde{b}_1 \frac{N}{\Omega} \frac{\Omega - N - M}{\Omega - 1} \quad (3.7)$$

Tal que \tilde{b}_2 es la tasa de transición.

5. Procesos relacionados con los eventos compuestos de clase 2:

- Proceso número 6 (primer tipo): ocurre una muerte de la especie B , con tasa de transición \tilde{d}_2 , $B \longrightarrow E$. Corresponde a la muerte natural de mAb, que son desechados por el organismo al entrar a la clasificación de células viejas. La probabilidad asociada a dicho proceso es:

$$r'_{M+1} = p\tilde{d}_2 \frac{M}{\Omega} \quad (3.8)$$

- Proceso número 5 (daño colateral): se refiere a que los tratamientos con mAb pueden actuar sobre la médula ósea, haciendo disminuir, o paralizar, la producción de leucocitos, hematíes y plaquetas. Con tasa de transición \tilde{Q}_2 , ocurre una muerte de la especie B , $B \longrightarrow E$, debido a la acción colateral del tratamiento. La probabilidad del proceso es:

$$f_{M+1}^{(B)} = Q\tilde{Q}_2 \frac{M}{\Omega} \quad (3.9)$$

- Proceso número 5 (acción química sobre las células cancerosas): con tasa de transición \tilde{Q}_1 , ocurre una muerte de la especie A , tal que $A \longrightarrow E$. La probabilidad de este proceso es:

$$f_{M+1}^{(A)} = Q\tilde{Q}_1 \frac{N}{\Omega}. \quad (3.10)$$

Este proceso es clasificado con el número 5, debido a que sus tasas \tilde{Q}_1 y \tilde{Q}_2 no son independientes. Bajo la hipótesis que el tratamiento está diseñado para actuar contra las células cancerígenas, tal que la acción en contra de las mAb es un daño colateral, debe cumplirse entonces que $\tilde{Q}_2 = \varepsilon\tilde{Q}_1$, donde $\varepsilon < 1$. Una buena droga debe ser tal que $\varepsilon \ll 1$.

6. Procesos relacionados con los eventos compuestos de clase 3:

- Proceso número 6 (segundo tipo): con tasa de transición \tilde{c}_{21} , puede ocurrir la muerte de un individuo de la especie B con la presencia de individuos de la especie A , de tal manera $A + A + B \longrightarrow A + A + E$. Corresponde al efecto de debilitamiento del organismo como consecuencia del exceso de células cancerígenas y la disminución de la cantidad de mAb como resultado. La probabilidad de este proceso es:

$$r'_{M+1} = 3(1 - p - q)\tilde{c}_{21} \frac{N}{\Omega} \frac{N-1}{\Omega-1} \frac{M}{\Omega-2}. \quad (3.11)$$

El factor 3 corresponde a que las siguientes opciones son equivalentes:

$A + A + B$, $A + B + A$, $B + A + A$ y \tilde{c}_{21} es la tasa de transición.

De lo anterior se deduce que, cada probabilidad relacionada a un proceso, corresponde a una de las TUTT presentadas en el cuadro 3.1, por tal razón se presentan bajo esa numeración, también cabe resaltar que los procesos 1,4 y 7 del caso general no se consideran en el presente modelo, debido a que se supone que al incrementar la población de mAb, disminuye la de células cancerígenas (contradiendo el estado físico 1, que afirma el incremento de ambas especies), además la producción y disminución de ambas poblaciones a largo plazo no suceden a razón de una unidad, refutando así los estados físicos 4 y 7. Por lo anterior, se tiene que $D_{M-1} = R_{N+1} = F_{M+1} = 0$. Finalmente, se define

$$\begin{aligned} b_2 &= \frac{2p\tilde{b}_2}{\Omega-1}, \quad c_{12} = \frac{2p\tilde{c}_{12}}{\Omega-1}, \quad Q_2 = Q\tilde{Q}_2, \quad Q_1 = Q\tilde{Q}_1 \\ c_{21} &= 3\frac{(1-p-q)\tilde{c}_{21}}{\Omega-1}, \quad d_2 = \frac{q\tilde{d}_2}{\Omega}, \quad b_1 = \frac{2p\tilde{b}_1}{\Omega-1}, \end{aligned}$$

siendo éstos los parámetros establecidos en el Cuadro 3.2, que describen la evolución del CCR bajo la acción de mAb.

7. Finalmente, se estudia el comportamiento macroscópico del sistema, que permite entender el comportamiento de las células cancerígenas bajo la acción de tratamientos con mAb.

3.3. Conducta macroscópica

Las ecuaciones de movimiento estan dadas por el sistema 3.4. Con $Q_2 = \varepsilon Q_1$, las ecuaciones macroscópicas para el modelo considerado, son:

$$\begin{aligned}\frac{d\psi}{dt} &= b_1\psi - (b_1 + c_{12})\psi\phi - b_1\psi^2 - Q_1(\psi - \varepsilon\phi) \\ &= f(\psi, \phi), \\ \frac{d\phi}{dt} &= (b_2 - d_2)\phi - (b_2 - c_{12})\psi\phi - b_2\phi^2 - c_{21}\psi^2\phi - Q_1(\psi + \varepsilon\phi) \\ &= g(\psi, \phi).\end{aligned}\tag{3.12}$$

Para la revisión de la conducta macroscópica se tiene en cuenta que:

1. Q_1 se concidera como el parámetro de acción de la terapia con mAb, para el cual $Q_1 = 0,01$ [Pillis et al., 2014], además de un valor de $\varepsilon = 0,001$ [Castellanos et al., 2009].
2. Las densidades de población (ψ, ϕ) son tales que $0 \leq \psi \leq 1$, $0 \leq \phi \leq 1$. En este caso, se toman valores particulares de $\psi = \phi = 0,1$ [Castellanos et al., 2009].
3. Los valores de las tasas de los parámetros requeridos por el modelo, ecuaciones 3.12, $b_1, b_2, c_{12}, c_{21}, d_2$ se especifican en el cuadro 3.2, de acuerdo a cada uno de los tratamientos con mAb permitidos en Colombia.
4. El sistema de ecuaciones 3.12, es resuelto por el algoritmo Runge-Kutta, ver **Apéndice B** 3.4.1, para la aplicación de cada una de las terapias con mAb, bajo las condiciones iniciales y los parámetros establecidos, en un periodo de tiempo de cuatro semanas, según lo indicado por [Creus, 2002].

El pseudocódigo aplicado para tal solución, se resume como:

- a) Declaración de los parámetros del modelo: $b_1, b_2, d_2, c_{12}, c_{21}, Q_1$ (valores indicados en cuadro 3.2) y epsilon.
- b) Condiciones iniciales del modelo, que corresponden a las densidades poblacionales de células cancerígenas y de mAb: ϕ, ψ

- c) Se resuelve el modelo para 30 días de aplicación de la terapia con mAb, por medio del método de Runge-Kutta, partiendo del sistema de ecuaciones diferenciales 3.12
- d) Generación de las gráficas de evolución de las densidades poblacionales, ϕ y ψ , bajo la aplicación de cada uno de los tratamientos: mAb Tipo 1, mAb Tipo 2 y mAb Tipo 3.

Cuadro 3.2: Valores de los parámetros de las tasas de transición y sus respectivos significados según mAb.

Tomando para mAb Tipo 1 [Mesia, 2014] [Carretero, 2005] [Castellanos et al., 2009] [Sánchez, 2012], mAb Tipo 2 [Commission, 2007] y mAb Tipo 3 [Sánchez and Fuentes, 2014] [Domínguez et al., 2017]

		Valores		
Parámetro	Papel que cumple la tasa	mAb Tipo 1	mAb Tipo 2	mAb Tipo 3
b_1	Reproducción de células cancerígenas	0.3	0.3	0.3833
b_2	Reproducción de mAb	0.3	0.4	0.995
d_2	Defunción natural de mAb	0.002	0.231	0.24
c_{12}	Defunción de células cancerígenas debido a mAb	0.01	0.448	0.41
c_{21}	Defunción de mAb por debilitamiento	0.4	0.52	0.47

En la siguiente sección se presentan los resultados obtenidos por medio de la aplicación del software R, lo que permite hacer las consideraciones del comportamiento de las células cancerígenas en el caso del CCR y su respuesta a la terapia con anticuerpos monoclonales.

3.4. Resultados sobre el modelo

En primera instancia se simula la aplicación de mAb Tipo 1 durante un periodo de 4 semanas (30 días), observando que a partir de su suministro el comportamiento de las mAb es tal que siempre se reproducen, y de forma constante, Figura 3.1 a), mientras que, durante el mismo periodo de tiempo de aplicación, la concentración de células cancerígenas aumenta aproximadamente hasta el décimo día, luego con la misma razón de cambio comienza su disminución, ver Figura 3.1 b). Finalmente se aprecia que respecto a la interacción entre ambos tipos de poblaciones, a mayor cantidad de células cancerígenas, mayor es la reproducción de mAb, pero cuando la tasa de reproducción de células cancerígenas llega al valor aproximado de 0.5, la tasa de reproducción de las mAb disminuye.

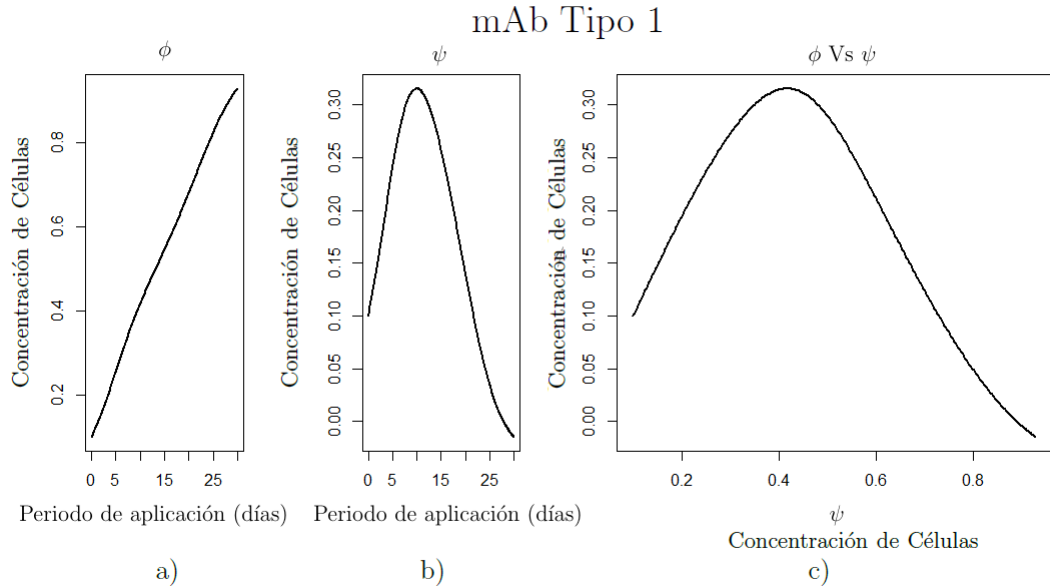


Figura 3.1: Comportamiento de las densidades poblacionales de células cancerígenas bajo la aplicación de mAb Tipo 1.

De acuerdo al modelo presentado por L.G. De Pillis [Pillis et al., 2014] en su estudio determinista del problema, y bajo la aplicación del tratamiento con mAb Tipo 1, se puede observar en la Figura 3.2 la disminución, considerablemente del tumor, a partir del decimo día de aplicación, en un periodo de cuatro semanas (lo que concuerda con lo propuesto por [Creus, 2002], mismo tiempo que se trabajó en el presente modelo), y que en su trabajo fue contrastado con resultados clínicos presentados en [Vincent Jr. De Vita and Rosenberg, 2000], [D Cunningham and Siena, 2004] y [Lenz, 2007], indi-

cando, además que: un tumor con un tamaño inicial pequeño se reducirá rápidamente hacia cero, un tumor con un tamaño inicial más grande crecerá rápidamente hasta la capacidad de carga del sistema.

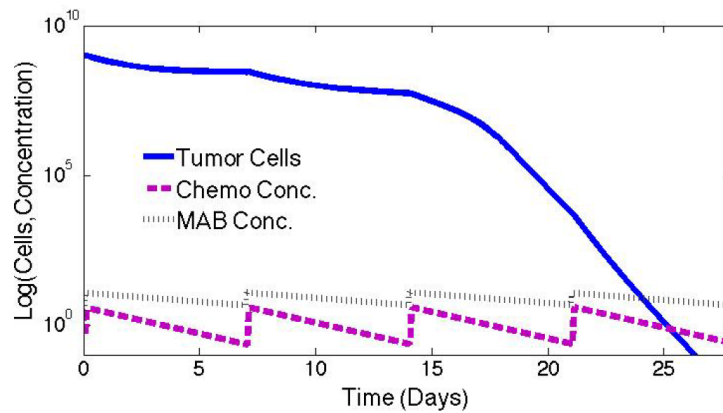


Figura 3.2: Evolución del tumor bajo acción de mAb Tipo 1 (Modelo de L.G. De Pillis). Modificado y recuperado de [Pillis et al., 2014].

Se observa que los resultados de la simulación para el mAb Tipo 1 concuerdan con los presentados por el de L.G. De Pillis. A continuación, se lleva acabo el ejercicio de ampliar el espectro de resultados, aplicando la simulación a los casos de los mAb Tipo 2 y 3, realizando el respectivo análisis de los mismos, sustentándolos con resultados clínicos previos, bajo los parámetros presentados en el Cuadro 3.2.

En lo correspondiente al tratamiento simulado con mAb Tipo 2 y su aplicación, resulta que el comportamiento de las mAb respecto a su reproducción aumenta hasta la mitad del periodo de aplicación, aproximadamente, posteriormente disminuye en forma considerable, Figura 3.3 a). Las células cancerígenas aumentan durante todo el periodo pero a mediados del mismo la tasa de cambio disminuye, Figura 3.3 b). Finalmente, respecto a las tasas de reproducción de ambas poblaciones, resulta que cuando la tasa de crecimiento de las células cancerígenas supera el valor de 0.30, se genera una disminución considerable de células cancerígenas, ver Figura 3.3 c).

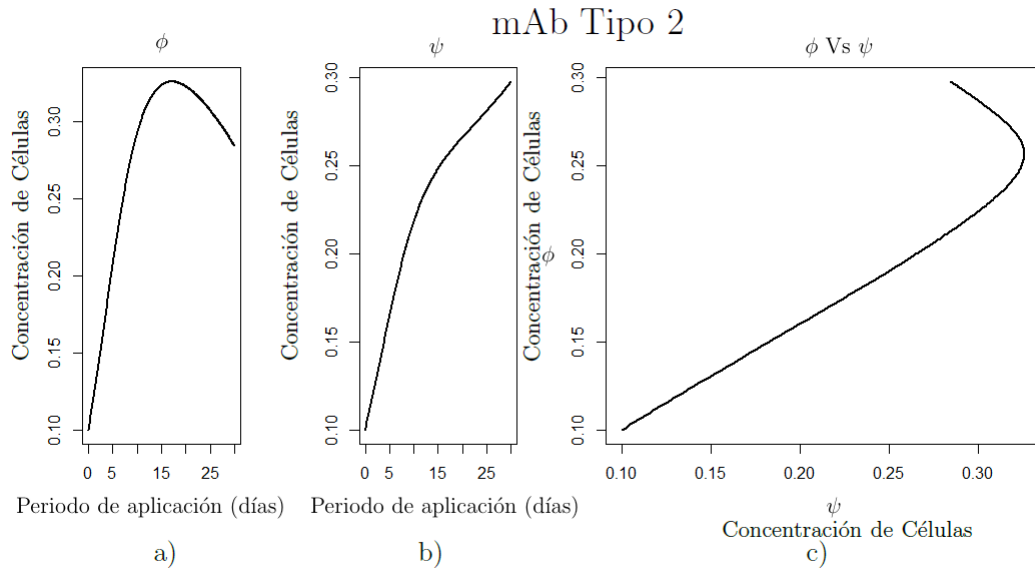


Figura 3.3: Comportamiento de las densidades poblacionales de células cancerígenas bajo la aplicación de mAb Tipo 2.

Finalmente, respecto a la concentración de mAb Tipo 3, se observa un crecimiento hasta el día cuatro, luego la cantidad de moléculas disminuye hasta el final del periodo, Figura 3.4 a). La concentración de células cancerígenas aumenta hasta el décimo día aproximadamente, disminuyendo su tasa de cambio y permaneciendo constante a partir del día veinte hasta el final del periodo, Figura 3.4 b). En último lugar, resulta que la tasa de crecimiento de las mAb disminuye en todo el periodo de estudio, aumentando la tasa de las células cancerígenas, aunque a una tasa de 0.40 para las mAb, disminuye el de las células cancerígenas, ver Figura 3.4 c).

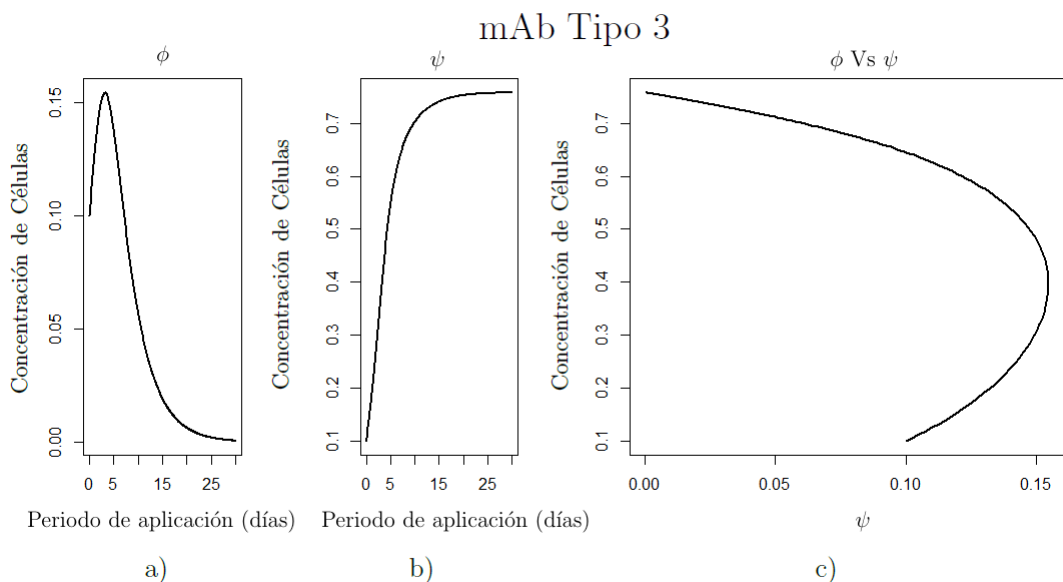


Figura 3.4: Comportamiento de las densidades poblacionales de células cancerígenas bajo la aplicación de mAb Tipo 3.

En síntesis, a partir del estudio de la parte macroscópica del modelo estocástico propuesto por Castellanos, debidamente caracterizado bajo las condiciones planteadas, simulado de acuerdo a las tasas de transición de cada uno de los tratamientos con mAb, se realizó la descripción del comportamiento de las células cancerígenas en el caso del CCR. Los resultados indican que la terapia con mAb Tipo 1 es la que disminuye considerablemente la cantidad de células cancerígenas en el periodo de tiempo de aplicación, resultado que concuerda con los estudios presentados en [Mesia, 2014] [Carretero, 2005] [Castellanos et al., 2009] [Sánchez, 2012], considerándola como una de las terapias más utilizadas para tratar el cáncer colorrectal metastásico (cáncer diseminado fuera del colon o el recto) con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [Mesia, 2014].

De esta manera culmina la descripción del modelo estocástico, tal que resulta posible dar respuesta a la pregunta de investigación.

3.4.1. Respuesta a la pregunta de investigación

La descripción matemática del crecimiento de células cancerígenas ubicadas en el colon y recto, fenómeno genético gobernado por variables aleatorias que muestran cambios en el tiempo, tal que se puedan predecir valores futuros además de ciertas tendencias bajo determinadas condiciones iniciales, como la respuesta del tumor a una terapia con mAb, se logró a partir de la caracterización y el estudio del modelo propuesto por [Castellanos et al., 2009], por medio del cual se planteó una ecuación maestra que permitió rastrear el comportamiento macroscópico del sistema conformado por dos tipos de poblaciones, células cancerígenas y mAb.

A continuación se presentan las conclusiones de la presente tesis de maestría, junto con una propuesta de trabajos futuros que se pueden ser contemplar.

Conclusiones

1. Se implementó una caracterización del CCR a partir de dos enfoques: conceptual y matemático. A partir del primero se establecen las condiciones de formación del cáncer, sus factores de riesgo y tratamientos tales como la aplicación de mAb; desde el segundo enfoque se describe el cáncer a partir de modelos deterministas y estocásticos, de tal manera que se identifican las variables que permiten su descripción, como lo son: poblaciones celulares, medicamentos y/o tratamientos (en el caso del modelo determinista) y poblaciones, estados físicos (macroscópicos y microscópicos), tasa de transición por unidad de tiempo de los estados físicos (en el caso de los modelos estocásticos). De acuerdo a dichas tipificaciones fue posible implementar el modelo estocástico en el escenario propuesto en la presente tesis de maestría.
2. Se desarrolló una metodología que permite caracterizar el modelo estocástico para la evolución del cáncer propuesto por A. Castellanos-Moreno en [Castellanos et al., 2009], bajo el planteamiento de un escenario en el que las células cancerígenas se localizan en el colon y recto, que además se encuentran en interacción con anticuerpos monoclonales, una especie de tratamiento terapéutico. Se muestra que la aplicación de este método permite simular de manera apropiada, comparando con resultados clínicos establecidos, el comportamiento de dicha interacción, en condiciones iniciales determinadas por estudios clínicos y que son debidamente referenciados.
3. Se establece el Proceso de Márkov en la descripción del crecimiento de células cancerígenas ante la interacción con mAb, debido a su capacidad de describir la evolución temporal del tumor, hallando la ecuación maestra que satisface la probabilidad de encontrar los números de individuos de ambas poblaciones si se realiza un conteo de cada especie en cualquier instante t , caracterizando las pobla-

ciones según nueve tasas de transición por unidad de tiempo. Además, la revisión de la conducta macroscópica de las densidades poblacionales, implica la consideración de parámetros tales como: acción de la terapia con mAb, reproducción de células cancerosas y de mAb, defunción natural de mAb, defunción de células cancerígenas debido a mAb y finalmente, defunción de mAb por debilitamiento.

4. La aplicación de la terapia con mAb Tipo 1 como tratamiento terapéutico del CCR, es aquella que disminuye considerablemente la cantidad de células cancerígenas en el periodo de tiempo de aplicación de cuatro semanas, resultado que concuerda con los obtenidos en estudios previos de [Mesia, 2014] [Carretero, 2005] [Castellanos et al., 2009] [Sánchez, 2012].

Trabajos Futuros

El presente trabajo de grado, marca un precedente en la aplicación de un modelo estocástico para la descripción del crecimiento de células cancerígenas, en el caso particular del CCR bajo el efecto de terapias con mAb. Con el propósito de dar continuidad a la investigación, se proponen las siguientes líneas de trabajo:

1. Extender el modelo a otras terapias con mAb, esto debido a que en el presente documento se dedicó el mayor esfuerzo en tratar únicamente las terapias permitidas en Colombia para el tratamiento del CCR.
2. Realizar la toma de muestras clínicas tal que sean la evidencia experimental que soporten los resultados obtenidos en el presente documento.
3. Aplicar el modelo a otros tipos de cáncer. Debido a que es un modelo no espacial, es posible considerar diferentes tamaños y ubicaciones del tumor, tal que sea posible hacer una ampliación del modelo a diferentes tipos de cáncer.
4. Involucrar mayores periodos de aplicación de la terapia con mAb, con la intención de estudiar el progreso del cáncer en los diferentes estadios.
5. Relacionar las expresiones que caracterizan el ruido lineal del sistema, tal que sea posible hacer una caracterización microscópica de la evolución del cáncer.

Bibliografía

- A Castellanos, J Arguelles, A Corella, S Gutierrez, and R Burgos. Fluctuaciones aleatorias en la acción quimioterapéutica sobre tumores cancerosos. *Revista Mexicana de Física*, 55(1):38–50, 2009. URL www.scielo.org.mx.
- L De Pillis, A Radunskaya, and H Savage. Mathematical model of colorectal cancer with monoclonal antibody treatments. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 4(16):3101–3131, 2014. URL www.sciencedirect.com.
- Samuel Hellman Vincent Jr. De Vita and Steven Rosenberg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams Wilkins, 7 edition, 2000.
- Y Humblet D Cunningham and S Siena. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, Luxemburgo, 2004.
- Heinz-Josef Lenz. Cetuximab in the management of colorectal cancer. *Biologics: Targets Therapy*, 2:77–91, 2007. URL www.sciencedirect.com.
- R Mesia. *Introducción de Cetuximan en el tratamiento del carcinoma escamosa de cabeza y cuello*. Trabajo de grado para optar por titulo de Doctor en Medicina, Barcelona, España, 2014.
- M Carretero. Cetuximab. inhibidor del crecimiento del cáncer colorrectar. *Actualidad científica. Medicamentos de vanguardia.*, 24(6):126–130, 2005. URL <http://www.elsevier.es>.
- M Sánchez. Carcinogénesis de cáncer colorectal. *Revista Española de Investigaciones Quir*, 15, 2012. URL www.tesisenred.net.
- American Cancer Society. Colorectal cancer facts figures. usa, 2017. URL <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer>.

- El Tiempo. Detección temprana, vital en la lucha contra el cáncer, 2018. URL <http://www.eltiempo.com/vida/salud/>.
- LCC. Cáncer colorrectal, 2016. URL www.ligacontraelcancer.com.co.
- Salud1. Fases del cáncer colorrectal, 2018. URL www.salud-1.com.
- A Ramirez. *Papel de las Celulas Madre Tumorarles en la respuesta a nuevos farmacos selectivos frente a cancer de colon y mama*. Trabajo de grado para optar a la mención de Doctor Internacional, Jaen. Andalucia, 2014.
- L Komarova, A Sengupta, and A Nowak. Mutation-selection networks of cancer initiation: tumor suppressor genes and chromosomal instability. *Theoretical Biology*, 223(4):433–450, 2003. URL www.ncbi.nlm.nih.gov.
- A Knudson. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68(4):820–823, 1971. URL www.ncbi.nlm.nih.gov.
- A Knudson. Hereditary cancer: two hits revisited. *Cancer Res Clin Oncol*, 123(3):135–140, 1996. URL www.ncbi.nlm.nih.gov.
- C Rodríguez, G Fernández, I Ramis, and J Belmonte. Stochastic modelling of slow-progressing tumors: Analysis and applications to the cell interplay and control of low grade gliomas. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 49:63–80, 2014. URL <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2017.02.008>.
- F Terragni, M Carretero, V Capasso, and L Bonilla. Stochastic model of tumor-induced angiogenesis: Ensemble averages and deterministic equations. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physicst*, 93(2):1–26, 2016. URL <https://arxiv.org>.
- J Yang, Z Sun, and N Komarova. Analysis of stochastic stem cell models with control. *Mathematical Biosciences*, 266:93–107, 2015. URL www.sciencedirect.com.
- Z Sun N Komarova. Stochastic modeling of stem-cell dynamics with control. *Mathematical Biosciences*, 134(1):231–240, 2012. URL www.ncbi.nlm.nih.gov.
- M Delitala and G Ajmone. *Managing complexity, reducing perplexity. Modeling biological systems*. Springer, Luxemburgo, 2014.

- W Tan and C Chen. Stochastic modeling of carcinogenesis: Some new insights. *mathematical and computer modelling*. 28(11):14–25, 2014. URL www.sciencedirect.com.
- S Sameen, R Barbuti, P Milazzo, A Cerone, and R Danesi. Mathematical modeling of drug resistance due to kras mutation in colorectal cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 389:263–273, 2017. URL www.sciencedirect.com.
- Bastogne, R Keinj, and P Vallois. A stochastic model of the cell and tumor lifespans in radiotherapy. *IFAC Proceedings Volumes*, 44(1), 2011. URL www.sciencedirect.com.
- L Bonilla, M Carretero, and T Filippo. Un modelo determinista para frenar el crecimiento tumoral. *Investigación y Ciencia*, 486:12–14, 2017. URL www.investigacionyciencia.es.
- A Castellanos. Formas hereditarias de cáncer colorrectal. *Revista Gastroenterología y Hepatología*, 40(10):62–67, 2017. URL www.elsevier.es.
- H Enderling, M Chaplain, R Anderson, and J Vaidya. A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence. *Journal of Theoretical Biology*, 246(2):245–259, 2007. URL www.sciencedirect.com.
- S Menchón. *Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cáncer y de algunas terapias antitumorales*. Trabajo de grado para optar por título de Doctor en Física, Córdoba, Argentina, 2017.
- A Moreno. Un modelo estocástico para la evolución de tumores cancerosos. *Revista Mexicana de Física*, 2(2):236–249, 1996. URL www.sciencedirect.com.
- W Tan and X Yan. A new stochastic and state space model of human colon cancer incorporating multiple pathways. *Biology Direct*, 5(26), 2010. URL <https://biologydirect.biomedcentral.com>.
- A Kristen, A Zachary, B Kelsey, B Claire, and H Rebecca. Global dynamics of a colorectal cancer treatment model with cancer stem cells. *Heliyon*, 3(2):1–20, 2017. URL www.sciencedirect.com.

- S S Magia, K Iwamoto, and M Okada. Current status of mathematical modeling of cancer from the viewpoint of cancer hallmarks. *Current Opinion in Systems Biology*, 2:38–47, 2017. URL www.sciencedirect.com.
- A Philipp, L Lin, and M Franziska. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews Cancer*, 15(12):730–745, 2015. URL www.sciencedirect.com.
- Z Wang, J Butner, R Kerketta, V Cristini, and T Deisboeck. Simulating cancer growth with multiscale agent-based modeling. *Seminars in Cancer Biology*, 30:70–78, 2015. URL www.sciencedirect.com.
- European Commission. Bevacizumab. ficha técnica o resumen de las características del producto., 2007. URL <https://ec.europa.eu/health/>.
- A Sánchez and M Fuentes. *Regorafenib: tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Informe para la Comisión de Regional de Farmacia de la Región de Murcia*. Este informe utiliza como base para su elaboración el programa MADRE 4.0, España, 2014.
- A Domínguez, N Pérez, S Soto, and T Arcos. Evaluación de la efectividad y seguridad de regorafenib en la práctica clínica habitual. *Journal OFIL*, 27(4):335–340, 2017. URL www.revistadelaofil.org/.
- C Reichhardt and C Olson. Active matter transport and jamming on disordered landscapes. *Physical Review Letters*, 90(1), 2014. URL www.journals.aps.org.
- N.G. van Kampen. *In Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. Springer, Amsterdam, 1993.
- Cáncer Conexión. Información general sobre el cáncer del colon, 2018. URL <http://conexioncancer.es>.
- OMS. Datos del observatorio mundial de la salud, 2018. URL <http://www.who.int/gho/es/>.
- C Milstein. Entretelones del invento de los anticuerpos monoclonales. *Medicina*, 68(6): 475–477, 2008. URL <http://www.scielo.org.ar>.
- AECC. Otros tratamientos del cáncer de colon, 2017. URL www.aecc.es.

- INC. *Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto*. Ministerio de Salud, Bogotá, Colombia, 2013.
- FCDEDAC. Boletín de información técnica especializada. *Cuenta de Alto Costo*, 4(5): 2–6, 2018. URL <https://cuentadealtocosto.org>.
- K Palacio and C Munetón. Bases moleculares del cáncer colorrectal. *Iatreia*, 25(2): 137–148, 2012. URL www.scielo.org.co.
- Hahn WC and Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *The New England Journal of Medicine*, 347:1593–1603, 2002. URL www.sciencedirect.com.
- L De Pillis, F Renee Fister, Gu Weiqing, and C Collins. Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy. *Computational and Mathematical Models in Medicine*, pages 1–9, 2009. URL www.sciencedirect.com.
- M García, J Esquivel, and A Gutiérrez. Propuesta de enfoque diagnóstico y terapéutico de la carcinomatosis peritoneal originada en el colon. *Revista Colombiana de cirugía*, 28:229–237, 2013. URL www.scielo.org.co.
- The Angiogenesis Foundation. *Mejorando los Resultados del Tratamiento y Manejo del Cáncer Colorrectal Metastásico en América Latina. Informe basado en la Cumbre de Expertos Latinoamericanos de Cáncer Colorrectal Metastásico convocada en Buenos Aires, Argentina*. Buenos Aire, Argentina, 2014.
- J Revelli. *Modelado de procesos de reacción controlados por difusión*. Tesis, carrera de Doctorado en Física, Universidad Nacional de Cuyo, 2003.
- A McKane. Stochastic models in population biology and their deterministic analogs. *Phys.Rev*, E70, 2004. URL www.researchgate.net.
- N Creus. Anticuerpos monoclonales en oncología. *Farmacia Hospitalaria.*, 26(1):40–57, 2002. URL <https://www.sefh.es>.

Apéndice A. Solución del modelo. Script en R.

```
#####  
# Solución del sistema de ecuaciones diferenciales en R #  
#####  
install.packages ('deSolve')  
library('deSolve')  
#####  
# Declaración de parámetros mAb Tipo 1 #  
#####  
b1= 0.3;  
b2=0.3;  
d2=0.002;  
c12 = 0.01;  
c21=0.4;  
Q1 = 0.01;  
eps=0.001;  
  
#Condiciones iniciales  
yini = c(phi = 0.1, psi = 0.1)  
  
#Declaración de la Función_Solución de sistema (SolSistema)  
#Formulación del sistema de ecuaciones diferenciales y aplicación  
#del método de Runge Kutta  
  
SolSistema= function (t, y, parms) {  
  with(as.list(y), {  
    dphi <- b1*phi - (b1+c12)*phi * psi-b1*(phi)^2-Q1*(phi-eps*psi)  
    dpsi <- (b2-d2)*psi-(b2-c12)*phi*psi-b2*(psi^2)-c21*(phi^2)*psi-Q1*(phi+eps*psi)  
    list(c(dphi, dpsi))  
  })  
}  
  
# Se resuelve para 30 días terapia con mAb, con una salida cada 0.1 por día  
times = seq(from = 0, to = 30, by = 0.1)  
out = ode(y = yini, times = times, func = SolSistema,parms = NULL)  
  
# Gráfica
```



```

plot(out, lwd = 1)

plot(out[, "phi"], out[, "psi"], type = "l", xlab = "phi",
ylab = "psi", main = "psi Vs phi", lwd = 1)

#####
# Declaración de parámetros mAb Tipo 2 #
#####
b1= 0.3;
b2=0.4;
d2=0.231;
c12 = 0.448;
c21=0.52;
Q1 = 0.01;
eps=0.001;

#Condiciones iniciales
yini = c(phi = 0.1, psi = 0.1)

# Se resuelve para 30 días terapia con mAb, con una salida cada 0.1 por día
times = seq(from = 0, to = 30, by = 0.1)
out = ode(y = yini, times = times, func = SolSistema, parms = NULL, method = "rk4")

# Gráfica
plot(out, lwd = 2)

plot(out[, "phi"], out[, "psi"], type = "l", xlab = "phi",
ylab = "psi", main = "psi Vs phi", lwd = 2)

#####
# Declaración de parámetros mAb Tipo 3 #
#####
b1= 0.3833;
b2=0.995;
d2=0.24;
c12 = 0.41;
c21=0.47;
Q1 = 0.01;
eps=0.001;

#Condiciones iniciales
yini = c(phi = 0.1, psi = 0.1)

# Se resuelve para 30 días terapia con mAb, con una salida cada 0.1 por día
times = seq(from = 0, to = 30, by = 0.1)
out = ode(y = yini, times = times, func = SolSistema, parms = NULL, method = "rk4")

# Gráfica
plot(out, lwd = 2)
plot(out[, "phi"], out[, "psi"], type = "l", xlab = "phi",
ylab = "psi", main = "psi Vs phi", lwd = 2)

```

Apéndice B. Participación en eventos.

Título: Crecimiento de tumores cancerosos. (Modalidad - Póster).

Autor: Edwin Fernando Muñoz Ch

Evento: XIV Congreso Colombiano y VIII Congreso Internacional de Genética Humana.

Publicación: Resúmenes - Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud Vol.49 No.1. Enero - Marzo de 2017.

Crecimiento de tumores cancerosos

Un enfoque estocástico

Edwin Fernando Muñoz Chipatecua
Universidad Tecnológica de Pereira
edwin.munoz@utp.edu.co — 319 422 6564

Resumen

La formación y crecimiento de tumores cancerosos puede ser descrito a partir de diversos modelos matemáticos, entre ellos los procesos estocásticos, donde se tienen en cuenta las variaciones aleatorias que ocurren en el tiempo y que requieren la inclusión de la aleatoriedad en el fin de producir un valor futuro aleatorio de contra evolución bajo determinadas condiciones iniciales. En el presente trabajo se hace una revisión al estado del arte en torno a dichos modelos matemáticos, haciendo énfasis en los procesos estocásticos, su alcance y limitaciones.

Palabras clave: Cáncer, modelos matemáticos, procesos estocásticos.

Objetivos

1. Divulgar la importancia de los modelos matemáticos, en particular los procesos estocásticos, en la descripción del crecimiento de tumores cancerosos.
2. Establecer criterios de comparación entre procesos estocásticos.

Introducción

Los modelos matemáticos, considerados como un tipo de modelo científico, emplean términos matemáticos para explicar hechos, variables, fenómenos, entidades y relaciones entre éstas con el objetivo de estudiar comportamientos de sistemas complejos ante situaciones difíciles de observar en la realidad, en este sentido toda modelación supone una imitación de la realidad, llevando consigo una cierta idealización o simplificación de problemas reales. Se trata pues de una herramienta de investigación que puede ser considerada como un complemento a la teoría y experimentación en la investigación científica [5]. De hecho, la modelación matemática es la opción óptima cuando se trata de obtener conocimientos e información de experimentos o procesos que o bien son muy caros de llevar a cabo, o bien tendrían una duración extremadamente larga, o bien son potencialmente peligrosos [6].

En la Figura 1 se observa un diagrama esquemático en el que se refleja la interacción de las diferentes disciplinas científicas en el desarrollo de un modelo matemático, en el caso particular del crecimiento de tumores.

Crecimiento de tumores cancerosos

Particularmente la evolución de un sistema cancerígeno, limitado y condicionado por parámetros químicos y biológicos, es descrita a través de los tejidos y órganos contaminados obedeciendo a diversas reglas deterministas o estocásticas (probabilísticas), las cuales se pueden modelar utilizando herramientas matemáticas y condicionamientos físicos.

Modelos matemáticos en la descripción del crecimiento de tumores cancerosos [3][5]

Algunos modelos matemáticos en la descripción del crecimiento de tumores cancerosos se pueden observar en el Cuadro 1.

Cuadro 1 Modelos matemáticos

[Ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO)]	[Ejemplo]
1. Supone una población de células cancerosas con igual potencial de crecimiento. 2. Se aplica a problemas de estabilidad y permanencia de sistemas donde se tiene una población biológica compuesta por necrosis. 3. El número de células en un tiempo t depende de la tasa de crecimiento y está asociada con la capacidad de transporte, que es el tamaño máximo de la población que puede alcanzar, definida por el nutriente suprido y las restricciones espaciales.	Modelo de las cascadas de Markov (Mandel Figue en 1971)
[Ecuaciones diferenciales parciales (EDP)]	[Ejemplo]
1. Crecimiento de tumores y la forma en que se difunden sobre los tejidos que los rodean. 2. Supone un sistema descrito bajo un comportamiento mecánico, donde el sistema puede ser un fluido o una mezcla entre líquido y sólido (los fluidos con normalmente los nutrientes). 3. Se presentan fenómenos de difusión y transporte de nutrientes limitados como efectos de concentración, tamaño y velocidad de células. 4. En este modelo se aplican condiciones locales y de frontera tridimensional en el tiempo, la permeabilidad del tejido, la geometría y las dimensiones del sistema.	Descripción de la densidad de células, endoteliales que migran a través de un tumor (Anderson y Chaplain)
[Modelos discretos]	[Ejemplo]
1. Se basa en una región del espacio discreto (rejilla cuadrada) donde coexisten una determinada especie celular. 2. La dinámica de crecimiento está definida por algunas reglas de iteración a lo largo de nodos y entre los vecinos de cada celda.	Automata celular 2d y 3d
[Procesos estocásticos]	[Ejemplo]
1. Se consideran variables de interés que muestran cambios en el tiempo. 2. Su objetivo es predecir qué valor futuro alcanzará una variable bajo determinadas condiciones iniciales, aunque dicha predicción no se hace con exactitud si permite encontrar ciertas tendencias bajo las cuales este sistema evolucionará paulatinamente de tal manera que para experimentos repetidos se encuentren resultados similares pero no idénticos.	Proceso de Moran One-hit y Two-hit

ORGANIZADORES

UTP
Universidad Tecnológica de Pereira

UIS
Universidad Industrial de Santander

Figura 1: Interacción de diferentes disciplinas científicas en el desarrollo de un modelo matemático.

Procesos estocásticos

A continuación se presentan las características más relevantes de tres modelos matemáticos basados en procesos estocásticos [1][2][4], haciendo énfasis en el tipo de población que se propone además de considerar la variable tiempo, que puede ser de tipo discreto o continuo.

[Proceso de Moran]

Describe el comportamiento de una población basada en una dinámica de nacimiento y muerte. Aquí se considera una población de tamaño N , con células sanas y mutadas. En cada paso de tiempo un individuo A es seleccionado aleatoriamente para su reproducción. Debido a esto, otro individuo B es seleccionado para morir. La descendencia de A reemplaza a la célula muerta B , manteniendo a N constante. Así pues el proceso de Moran describe la evolución estocástica de una población finita de tamaño constante. Se supone que todos los individuos existentes son idénticos y se introduce un mutante que tiene un fitness r , mientras que el de los residentes es 1, es decir, que los mutantes pueden ser mejores o más aptos para sobrevivir que sus predecesores. Los únicos estados estables posibles en el proceso de Moran son o todos mutados o todos residentes.

[One-hit y two-hit]

Propone poblaciones en continuo crecimiento o decadencia continua hasta su extinción, como es el caso del proceso one-hit o el two-hit, respectivamente.

[Proceso de Markov]

Se aborda el problema de reproducción de células cancerosas y de linfoctos, sobre la hipótesis de tumores de procesos de Markov de un paso, se construyen las probabilidades de reproducción y desaparición de ambos tipos de células. Se lleva a cabo una aproximación heurística mediante el cual se estudian los momentos estadísticos de las fluctuaciones y se hace ver, mediante una inspección numérica, que pueden ocurrir cambios súbitos de cuenta en el espacio de estados, lo cual se traduce en modificaciones en las expectativas de los enfermos.

Cuadro 2: Procesos estocásticos en la descripción del crecimiento de tumores cancerosos

Resultados

1. Los modelos de Markov permiten estudiar la evolución temporal de cualquier proceso cuyo estado futuro dependa solo del estado en que se encuentra en el presente, pero no de su historia pasada.
2. Los procesos de Markov y Moran se basan en poblaciones finitas de tamaño constante. Markov considera el nacimiento y defunción aleatoria de células cancerosas, y Moran dos estados posibles, células sanas o cancerosas, las primeras más aptas a la sobrevivencia. Ambos modelos trabajan en tiempo discreto.
3. One-hit es un modelo de dosis-respuesta en base a la suposición de que sólo se requieren un cambio genético para transformar una célula normal en una célula de cáncer, y que cualquier dosis de un agente carcinógeno presenta un riesgo de cáncer. Al menos se teoriza, incluso una sola molécula de un carcinógeno podría convertir una célula normal en cancerosa.
4. En Two-hit se plantea la hipótesis de que el cáncer es el resultado de acumuladas mutaciones en una célula de ADN.

Conclusiones

1. Los modelos matemáticos juegan un papel importante a la hora de simular procesos en continuo crecimiento como los tumores cancerosos, asimismo proponen futura y eficaces vías de investigación en la modelación matemática de otras enfermedades, a las enfermedades infecciosas.
2. Los modelos deterministas se basan en el medio de difusión de las células cancerosas, los estocásticos en la población.
3. Las variables analizadas en el crecimiento de tumores cancerosos muestran valores que cambian con el tiempo, proporcionando un paso hacia la construcción de una teoría matemática completa para la evolución de cáncer.
4. La especificación de la población cancerosa se considera como criterio de comparación entre los procesos estocásticos revisados, además del tiempo que puede ser discreto o continuo.

Referencias

- [1] A. Cantelmo. Fluctuaciones aleatorias en la acción quimioestéril sobre tumores cancerosos. *Revista Española de Salud Pública*, 85(6):705-715, 2009.
- [2] J. Fox. Stochastic dynamics of cancer initiation. *Physical Biology*, 8:1-14, 2011.
- [3] O. Hernández. Modelación matemática de la propagación de enfermedades infecciosas de donde venimos y hacia donde vamos. *Revista Española de Salud Pública*, 85(6):705-715, 2013.
- [4] R. Ouzia. Modelos de markov aplicados a la investigación en ciencias de la salud. *Revista Española de Salud Pública*, 85(6):705-715, 2009.
- [5] J. Zapata. Uso de los modelos matemáticos para la descripción del crecimiento de tumores cancerosos. *Nova - Publicación Científica EN CIENCIAS BIOMÉDICAS*, 8(14):140-147, 2010.

Título: Caracterización y análisis de una matriz de transición de pacientes diagnosticadas con Cáncer de mama. (Modalidad - Póster).

Autores: Edwin Fernando Muñoz Ch y Julio Alexander Muñoz Ch.

Evento: XIV Congreso Colombiano y VIII Congreso Internacional de Genética Humana.

Publicación: Resúmenes - Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud Vol.49 No.1. Enero - Marzo de 2017.



CARACTERIZACIÓN Y ANÁLISIS DE UNA MATRIZ DE TRANSICIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER DE MAMA

{EDWIN MUÑOZ¹ & JULIO MUÑOZ²}
¹ UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA



1. OBJETIVOS

1. Identificar y establecer un modelo estocástico acorde a la evolución del cáncer de mama en pacientes diagnosticadas.
2. Caracterizar y analizar la matriz de transición (constructo matemático) subyacente de un modelo de evolución del cáncer de mama.

2. INTRODUCCIÓN

El uso de procesos estocásticos, como las cadenas de Márkov, permiten a partir de su formalismo matemático y del conocimiento del estado en el que se diagnostique el cáncer de mama, conocer el comportamiento de la enfermedad, constituyéndose en una fuente de información para la investigación además de un aporte para la toma de decisiones en la gestión de servicios de salud.

4. METODOLOGÍA

1. Se parte de las bases de datos del Sistema de Información Médico Operativa del IMSS, correspondientes a consultas externas y egresos hospitalarios. A partir de dichas bases, se seleccionan de manera aleatoria las mujeres (1175) que durante el 2002 tuvieron el diagnóstico de cáncer de mama y que acudieron a consultas por primera vez, conformando la cohorte de estudio hasta 2006.
2. Se construye la matriz de transición, definiendo la probabilidad de transición p_{ij} con $i, j = 1, 2, \dots, n$ como la probabilidad de que el sistema pase del estado i al j en la siguiente observación, p. ej. $p_{1,2} = 0,29$.

		2006					
		Est I	Est II	Est III	Est IV	Muerte	
		Est I	0,40	0,29	0,09	0,13	0,09
2002	Est II	0,00	0,52	0,22	0,18	0,05	
	Est III	0,00	0,00	0,22	0,70	0,08	
	Est IV	0,00	0,00	0,00	0,11	0,86	
	Muerte	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	

Cuadro 1: Matriz de transición de pacientes diagnosticadas en el periodo de seguimiento de 2002-2006.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] O. Hernández. Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de granada y almería. *Revista Española de Salud Pública*, 85(2010):705-715, 2013.
- [2] F. Knaul. El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del instituto mexicano del seguro social. *Salud pública de México*, 51(2):286-295, 2009.

INFORMACIÓN DE CONTACTO

¹ M.Cs. en Inv. de Operaciones y Estadística
 edwin.munoz@utp.edu.co
 319 4226564

² Especialista en matemática aplicada
 jumuch@hotmail.com

3. EL MODELO - CADENA DE MÁRKOV

Se plantea un modelo estocástico para la evolución del cáncer de mama (una vez diagnosticada la enfermedad, exceptuando el Estado 0 por ser una etapa de la enfermedad curativa bajo tratamiento) donde la enfermedad avanza más no hay mejoría a estados previos. Posteriormente es analizada la matriz de transición de pacientes diagnosticadas, con el objetivo de evaluar el comportamiento de la enfermedad por cohorte (cohorte = 4 años). Bajo tales circunstancias este modelo se caracteriza como una Cadena de Márkov en tiempo discreto [2], conformado por 5 estados:

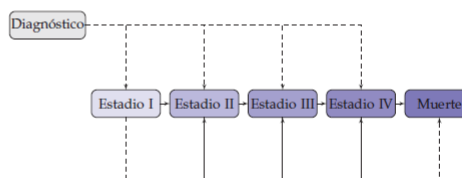


Figura 1: Diagrama de Márkov en la evolución del cáncer de mama.

De acuerdo con [1] el tiempo medio de supervivencia global para los casos clasificados dentro del Estado I fue de 118.54 meses (9.88 años aproximadamente), motivo por el cual se considera el análisis de las probabilidades de transición durante un periodo de tres cohortes.

5. RESULTADOS

Dada la matriz de transición, se establece el vector de probabilidades iniciales $a^{(0)}$, que en condiciones tales como diagnosticar la enfermedad en el Estado I corresponde a $a^{(0)} = (1, 0, 0, 0, 0)$ con el cual se calculan las probabilidades absolutas $a^{(n)}$ con $n > 0$ (transiciones).

En particular se calcularon 3 transiciones $a^{(3)}$, proyectando el estado de los pacientes al 2018, bajo condiciones iniciales de diagnóstico en los Estados I a IV, obteniendo los siguientes resultados:

Est I	Est II	Est III	Est IV	Muerte
0,0640	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
0,1979	0,1664	0,0000	0,0000	0,0000
0,1013	0,1038	0,0106	0,0000	0,0000
0,1801	0,2120	0,0692	0,0027	0,0000
0,4567	0,5178	0,9202	0,9900	1,0000

Cuadro 2: Probabilidades absolutas de los cinco estados del sistema después de tres cohortes.

P. ej. diagnosticadas en el Estado I, las probabilidades absolutas después de tres cohortes son $a^3 = (0,0640, 0,1979, 0,1013, 0,1801, 0,4567)$ que corresponden al 6.4 % de probabilidad que las pacientes continúen en el Estado I, 19.79 % en II, 10.13 % en III, 18.01 % en IV y 45.67 % de fallecer.

6. CONCLUSIONES

1. La caracterización del modelo bajo las condiciones indicadas determina satisfactoriamente los vectores absolutos, con los cuales se estudia la evolución del sistema.
2. Para la muestra tomada, existió un diagnóstico tardío de la enfermedad por lo que se debe realizar un mayor esfuerzo para lograr detectarla en su estadio temprano, incentivando la cultura del autoexamen además de brindar servicios de capacitación al usuario y exámenes de tamizaje por parte de las entidades prestadoras de salud.
3. Las pacientes diagnosticadas en un Estado III tienen una alta probabilidad de pasar al IV y fallecer posteriormente.
4. Se verifica que el estado Muerte es absorbente justificado por el vector de probabilidad estacionario (0,0,0,0,1), ver Cuadro 2.

7. INVESTIGACIÓN FUTURA

Con respecto al presente trabajo, algunas otras variantes pueden ser estudiadas a futuro, entre ellas:

1. Realizar la recolección de información bajo las mismas condiciones en una ciudad de Colombia, como caso específico.
2. Contemplar la posibilidad de ampliar el estudio del modelo a la remisión y/o recaídas de las pacientes.
3. Revisar el impacto económico de las pacientes sobrevivientes de la enfermedad teniendo en cuenta el estadio y el tratamiento recibido.